

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Cirugía**



**TESIS DOCTORAL**

**Tratamiento del cáncer de cabeza y cuello en estadio avanzado  
inoperable mediante quimioterapia intraarterial y radioterapia  
concomitante**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Alba García Sevilla**

**Directores**

**Carlos Navarro Vila**  
**José Ignacio Salmerón Escobar**  
**Carlos Navarro Cuéllar**

**Madrid, 2018**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas**

**Departamento de Cirugía**



**TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CABEZA Y  
CUELLO EN ESTADIO AVANZADO INOPERABLE  
MEDIANTE QUIMIOTERAPIA INTRAARTERIAL Y  
RADIOTERAPIA CONCOMITANTE**

**TESIS DOCTORAL**  
**ALBA GARCÍA SEVILLA**

**Director:** Prof. Dr. Carlos Navarro Vila

**Codirectores:** Prof. Dr. José Ignacio Salmerón Escobar  
Prof. Dr. Carlos Navarro Cuéllar

**Madrid, 2017**



**A mis padres**





## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, quiero dedicar unas palabras a los que otorgan sentido a nuestro trabajo, los pacientes, es por ellos que tratamos de mejorar día a día y son el verdadero motivo de nuestro esfuerzo.

Mi más sincero agradecimiento a mi director de tesis y maestro, el Profesor Carlos Navarro Vila, por haberme enseñado a amar esta profesión y haberme ayudado a convertirme en mejor médico y cirujana. A los profesores José Ignacio Salmerón y Carlos Navarro Cuéllar, mis codirectores, por su ayuda y consejos diarios que me han permitido elaborar este trabajo.

A los doctores Castro, Fortea, Villoria, Borrego, Guzmán de Villoria, Fernández, del Valle y Marta Dios del Servicio de Neurorradiología del Hospital Gregorio Marañón, así como al doctor Miguel Ángel Lozano del Servicio de Oncología Radioterápica, porque son parte de este proyecto y gracias a su dedicación, entrega y experiencia se ha podido llevar a cabo.

A mis mentores los doctores Barrios, López de Atalaya, Ochandiano, Verdaguer, Acero, Casares y Baena. Todos habéis contribuido a formarme como médico, cirujana y sobre todo, como persona. Gracias a mis compañeros de formación, especialmente a Cristina, Ana, Manuel, José, Ricardo, Gema, Pablo, Samuel y Elena, por ser siempre un apoyo en lo profesional y en lo personal.

A Matías Cuesta y Blanca Duarte, por su paciencia infinita en los últimos meses de la elaboración de este trabajo y por seguir enseñándome cada día.

Mi agradecimiento a Sergio Maeso por su ayuda en el análisis estadístico de los resultados.

Finalmente, agradecer a mi familia y amigos su comprensión y apoyo incondicional que hacen más llevadero el camino de esta profesión y, especialmente, a Mauricio por motivarme a superarme cada día y no dejar nunca de creer en mí.

*Un buen médico trata la enfermedad. Un gran  
médico trata al paciente que tiene la enfermedad.*

Sir William Osler



# ÍNDICE

---

<b>RESUMEN / SUMMARY</b>	<b>11</b>
--------------------------	-----------

---

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>17</b>
---------------------	-----------

---

<b>EPIDEMIOLOGÍA</b>	<b>18</b>
----------------------	-----------

FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO	20
TENDENCIAS EN LA INCIDENCIA DE CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO	23
PRONÓSTICO	26
DETERMINANTES DE SUPERVIVENCIA	27
SEGUNDOS PRIMARIOS Y RECIDIVAS	28
TIPOS DE TUMORES MALIGNOS DE CABEZA Y CUELLO	29
ANATOMÍA VASCULAR DE CABEZA Y CUELLO	30

<b>ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA</b>	<b>51</b>
--	-----------

ANTECEDENTES	51
ESTADO ACTUAL DEL TEMA	58

<b>DEFINICIÓN DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN</b>	<b>63</b>
--	-----------

---

<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>67</b>
------------------------------	-----------

---

<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>69</b>
---------------------------	-----------

---

SELECCIÓN DE PACIENTES	71
QUIMIOTERAPIA INTRAARTERIAL	73
RADIOTERAPIA LOCORREGIONAL	74
CIRUGÍA	75
TOXICIDAD	75
EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA	78
ASPECTOS ÉTICOS	81
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	81

<b>RESULTADOS</b>	<b>91</b>
-------------------	-----------

---

ANÁLISIS DESCRIPTIVO	92
ANÁLISIS DE CONCORDANCIA TNM	110

ANÁLISIS CONCORDANCIA FARINGITIS VS SNG	114
ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	116
CASO CLÍNICO	142
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>149</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>171</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>175</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>187</b>
ANEXO 1	188
PROTOCOLO DE TRATAMIENTO	188
ANEXO 2	191

## **RESUMEN / SUMMARY**

---



## **RESUMEN**

**INTRODUCCIÓN:** La quimioterapia intraarterial y radioterapia concomitante fue descrita por Robbins en 1994 en el tratamiento de pacientes con tumores irresecables de cabeza y cuello, consistiendo en una infusión supraselectiva intraarterial de cisplatino en la arteria nutricia del tumor y una infusión sistémica de tiosulfato sódico, un agente quelante que protege al resto del organismo de la toxicidad del cisplatino. Se consigue una dosis alta del quimioterápico en la zona tumoral minimizando los efectos tóxicos sistémicos y comorbilidades. Esta infusión intraarterial se combinaba con radioterapia concurrente.

Pese a los avances en investigación, la supervivencia en los tumores en estadio avanzado de cabeza y cuello no ha aumentado prácticamente en los últimos 20 años.

**HIPÓTESIS:** El tratamiento del cáncer de cabeza y cuello en estadio avanzado mediante quimioterapia intraarterial y radioterapia es una alternativa eficaz y predecible.

**OBJETIVOS:** Conocer las curvas de supervivencia global y específica de los pacientes, la supervivencia libre de enfermedad, la tasa de control locorregional y la incidencia de metástasis a distancia. Examinar la toxicidad con este tratamiento y conocer los factores pronósticos y las indicaciones.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Contamos con un total de 48 casos de tumores en estadio IV irresecables. Los pacientes que cumplen los criterios de inclusión en dicho protocolo reciben una infusión de cisplatino por vía intraarterial en la arteria de la que depende la mayor parte de la vascularización tumoral, según establece la arteriografía diagnóstica previa que se realiza en la primera sesión de tratamiento. Simultáneamente, por vía intravenosa, cada paciente recibe el tiosulfato sódico como

quelante, lo que permite que la masa tumoral reciba la dosis completa del cisplatino antes de que el agente neutralizante, además de preservar los órganos, que reciben antes el tiosulfato que el platino. Se administran 3 ciclos de quimioterapia intraarterial los días 1, 8 y 15. Todos los pacientes comienzan el tratamiento radioterápico el día 1, simultáneamente con el primer ciclo de quimioterapia. Se realiza radioterapia hiperfraccionada dos veces al día de 1.2 Gy cada sesión separadas por 6 horas, 5 días a la semana durante 5 semanas para administrar un total de 60 Gy sobre el tumor primario y la enfermedad cervical. Al comienzo de la 6ª semana, el campo de irradiación se reduce sobre la enfermedad primitiva hasta recibir en esa zona un total de 75 Gy. A los 3 meses se realiza un PET-TAC para valorar la respuesta y si no se consiguiese la remisión completa y hubiese evidencia de permanencia tumoral a nivel local y/o regional, los pacientes serían sometidos a cirugía de rescate. La evaluación que se realiza durante el tratamiento va dirigida fundamentalmente a observar la tolerancia al tratamiento y evaluación de los efectos adversos.

**RESULTADOS:** Sólo 6 pacientes que no obtienen respuesta completa precisan cirugía de rescate, encontrándose evidencia de resto tumoral sólo en 4 de ellos. Obtenemos una supervivencia global del 37,5% en los 15 años de duración y a 5 años del 42,2%, una supervivencia específica del 60,3%, una tasa de respuesta completa del 75%, un control locorregional del 83,3%, una media de supervivencia libre de enfermedad 35,8 meses y una duración de la respuesta de 35,2 meses. El porcentaje de recaídas es del 35,8% incluyendo las metástasis a distancia, que suponen el 10,5%. Sólo se produce un fallecimiento por metástasis.

**CONCLUSIONES:** Nuestro protocolo de tratamiento de los tumores de cabeza y cuello en estadio avanzado inoperable es una alternativa eficaz y predecible con índices de

control de la enfermedad superiores a otros esquemas de tratamiento y una toxicidad menor y aceptable.

## SUMMARY

**INTRODUCTION:** Intraarterial chemoradiotherapy was developed by Robbins and his group in 1994, consisting of superselective intraarterial infusions of cisplatin combined with intravenous sodium thiosulfate for systemic neutralization. High dose intensity in the tumor site was possible without increasing systemic toxicity and comorbidities. Chemotherapy was combined with concomitant radiotherapy.

Although the incidence has decreased over the last decade, outcomes remain stagnant with only a 5% improvement in overall survival in the last 20 years.

**HYPOTHESIS:** Our treatment of patients with head and neck non-surgical carcinoma (IV stage) using intraarterial chemoradiation scheme is effective and predictable.

**OBJECTIVES:** We want to know the overall and cause-specific survival rates, locoregional control and free disease survival rates, complete response rates and incidence of distant recurrence. We want to analyse the toxic events, the factors that influence prognosis and the cases that could benefit from this protocol.

**MATERIAL AND METHODS:** We present 48 patients, stage IV, nonsurgical, head and neck squamous cell carcinoma that were treated with 3 cycles (days 1-8-15) of massive intraarterial cisplatin (150mg/m<sup>2</sup>), and simultaneous intravenous infusion of the neutralizing agent sodium thiosulfate with concomitant hyperfractionate radiotherapy. The primary site received 75 Gy and the cervical site was treated with 60 Gy. Our protocol includes an angiographic vascular map of the lesion and an accurate dose distribution of the chemotherapy agent in unilateral or bilateral tumor location before treatment.

Three months after treatment, patients carried out a Positron Emission Tomography and those without complete primary and regional response underwent salvage surgery.

**RESULTS:** Three months after treatment, 6 patients did not achieve complete response showing persistence and they underwent radical neck dissection as salvage surgery. The histopathology demonstrated absence of tumor in two of them and persistence in only one. The complete response rate was 75%. Cause-specific survival was 60,3% and overall survival was 37,5%. The overall 5-years survival was 42,2%. The locoregional control was 83,3% and the free disease survival was 35,8 months. The rate of recurrences was 35,4%, including distant metastasis in the 10,5%. There was only one patient death due to distant recurrence.

**CONCLUSIONS:** We believe this chemoradiation protocol represents an effective management scheme for non-surgical IV stage patients with a high rate of organ preservation and possibly improved survival. Compared to the traditional schemes using intravenous chemoradiotherapy, the response rate is higher and the toxic events are acceptable.

## **INTRODUCCIÓN**

---

## **EPIDEMIOLOGÍA**

Las neoplasias malignas constituyen una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en el mundo. El cáncer es una de las principales causas de muerte en todas las sociedades, en los países industrializados<sup>1</sup>. El cáncer es la segunda causa de muerte en los países desarrollados por detrás de las enfermedades cardiovasculares. Por ello se trata de un problema de salud muy importante de trascendencia incuestionable. Entre todos los cánceres, el de cabeza y cuello representa un 5-10% de todos los procesos malignos<sup>1</sup>.

El cáncer de cabeza y cuello engloba un heterogéneo grupo de neoplasias malignas del tracto aerodigestivo superior que, juntas, comprenden el séptimo cáncer más frecuente en el mundo<sup>2</sup> y el noveno en los Estados Unidos, siendo el primero en países del Sudeste asiático<sup>3</sup>. La gran mayoría de los cánceres de cabeza y cuello son carcinomas epidermoides<sup>4</sup>.

Existen dos causas primarias del cáncer de cabeza y cuello: el uso de tabaco y alcohol y el virus del papiloma humano (VPH). Existe una tercera causa exclusivamente en el sudeste asiático, la nuez de Betel. Históricamente, la mayoría de los cánceres de cabeza y cuello eran causados por el tabaco y el alcohol, pero en la última década, el VPH ha sido reconocido como otra importante causa del mismo. Ambos tipos de cáncer, tanto el VPH positivo como el negativo, tienen mayor incidencia en hombres que en mujeres, y la incidencia aumenta con la edad. Sin embargo, tienen diferentes factores de riesgo, consideraciones pronósticas y tendencias de incidencia. Generalmente el cáncer de cabeza y cuello VPH positivo se da en pacientes blancos, con nivel socioeconómico alto y suelen ser diagnosticados a edades más tempranas

que los pacientes con cáncer de cabeza y cuello VPH negativo. Además, estos pacientes tienen un pronóstico significativamente mejor respecto a los casos de VPH negativo. En los últimos años se está produciendo un ascenso en la incidencia de tumores relacionados con infección por VPH y un descenso paralelo en los casos de cáncer de cabeza y cuello relacionado con alcohol y tabaco<sup>4</sup>.

En España, el cáncer de cabeza y cuello origina aproximadamente el 5% de los fallecimientos por cáncer. La mayoría son carcinomas epidermoides, se presentan en la segunda mitad de la vida y el pico máximo lo tienen entre la 5ª y la 6ª década. La supervivencia a los 5 años es de un 70% en enfermedad temprana y de un 30% en enfermedad avanzada<sup>1</sup>.

La incidencia del cáncer oral aumenta con la edad en todas partes del mundo, aunque ha habido un aumento en los últimos años de la incidencia del mismo, sobre todo en los varones jóvenes. La mayor incidencia se encuentra entre los 55 y los 60 años<sup>1</sup>.

En los países industrializados, los varones presentan una afectación por la enfermedad dos o tres veces superior a las mujeres, relacionado fundamentalmente al mayor consumo de tabaco y alcohol. Así mismo, las distintas etnias tienen influencia importante en la prevalencia como resultado de determinadas prácticas sociales y culturales, de igual modo que influyen en las tasas de mortalidad debido a las diferencias socioeconómicas<sup>1</sup>.



## Factores de riesgo del cáncer de cabeza y cuello

Las neoplasias malignas que afectan a la cavidad oral tienen mucho en común con los carcinomas de células escamosas emplazados en cualquier localización del tracto respiratorio y digestivo superior. Concretamente, estos dos grupos de neoplasias comparten factores de riesgo comunes. La inmensa mayoría de los cánceres orales constituyen carcinomas de células escamosas originados en la mucosa de la cavidad oral y la faringe<sup>1</sup>.

Aunque los factores de riesgo principales se han citado anteriormente, la etiología del cáncer de cabeza y cuello es multifactorial y se han identificado otras causas adicionales.

- **Tabaco:** es la causa de la mayoría de tumores malignos de cabeza y cuello y el alcohol actúa de forma sinérgica aumentando el riesgo de cáncer de cabeza y cuello. Históricamente, aproximadamente el 90% de los pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello presentan historia de uso de tabaco, con un riesgo de cuatro a cinco veces mayor para desarrollar cáncer de cavidad oral, orofaringe e hipofaringe, y un riesgo diez veces mayor de cáncer de laringe. Los efectos carcinogénicos del tabaco son dosis dependientes, estando el riesgo de cáncer íntimamente relacionado con la frecuencia, duración e intensidad del consumo de cigarrillos ( $p < 0.001$ ). En cambio, el cese del hábito tabáquico reduce el riesgo de cáncer de cabeza y cuello, disminuyendo el riesgo de padecerlo proporcionalmente al tiempo tras el cese. El tabaco de mascar o el rapé es también un importante factor de riesgo, especialmente de cáncer de cavidad oral. Se estima un aumento del 80% en el riesgo

de cáncer de cavidad oral en los individuos que han consumido tabaco mascado, con un riesgo cuatro veces mayor en la probabilidad de padecer cáncer de cabeza y cuello a diez años en los consumidores de este tipo de tabaco frente a los que nunca lo han consumido. Esto es más importante en países como India o Sudán, donde existe un consumo generalizado de nuez de Betel mascada.

- **Alcohol:** el consumo de alcohol aumenta el riesgo de cáncer de cabeza y cuello de forma independiente, con un 1 a 4% de casos estimados atribuibles al consumo solamente de alcohol y un incremento del doble en las probabilidades de cáncer de cabeza y cuello en bebedores que no han consumido tabaco nunca. Particularmente, el consumo de alcohol aumenta el riesgo de cáncer de hipofaringe en comparación con otros lugares. Sin embargo, el mayor impacto del alcohol se observa en la interacción del alcohol con el consumo de tabaco. Los efectos de ambas sustancias combinadas tienen un impacto en el incremento del riesgo de cáncer. En los individuos que fuman dos o más cajetillas de tabaco y además beben más de cuatro bebidas alcohólicas diarias, el riesgo es 35 veces mayor<sup>4</sup>.
- **Edad, sexo y raza:** el riesgo de padecer cáncer de cabeza y cuello es de dos a cinco veces más frecuente en hombres que en mujeres, siendo este riesgo variable geográficamente. Esta diferencia se encuentra relacionada con las mayores tasas de abuso de sustancias en hombres que en mujeres. Al igual que las neoplasias de otras localizaciones, el cáncer oral es una enfermedad que afecta predominantemente a la población de edad media o avanzada. Así, un porcentaje mayor del 90% de los cánceres orales se presenta en personas de más de 40 años, siendo la edad media en el momento del diagnóstico en torno a los 63 años.<sup>1</sup> El riesgo de cáncer de cabeza y cuello aumenta con la edad, siendo mayor en la 6ª y 7ª décadas de la vida.

En cuanto a los patrones de incidencia según la raza, éstos han sufrido cambios en los últimos años. En Estados Unidos, la incidencia en la población de raza negra ha sido mayor que en la raza blanca, pero en los últimos años esta tendencia se ha invertido, probablemente en relación con la creciente incidencia de cáncer de cabeza y cuello debido a infección por el virus del papiloma humano en pacientes de raza blanca, que no se ha observado en los de raza negra<sup>4</sup>.

- **Nivel socioeconómico:** ciertos indicadores de bajo nivel socioeconómico como bajo nivel cultural y de ingresos, se asocian fuertemente al riesgo global de cáncer de cabeza y cuello. Este riesgo persiste aumentado pese a realizar una corrección de factores de riesgo para estos tumores que se relacionan directamente con el bajo nivel socioeconómico como son el consumo de alcohol y tabaco. Las razones de este incremento del riesgo no están aclaradas totalmente y pueden tener que ver con exposiciones ocupacionales, variables psicosociales y otros factores de comportamiento no reconocidos<sup>4</sup>.
- **Inmunosupresión:** la inmunosupresión secundaria a trasplante de órganos sólidos o a infección por VIH se asocia con un mayor riesgo de cáncer de cabeza y cuello. Tras el trasplante, el riesgo de cáncer de labio aumenta diez veces, mientras que el riesgo de tumores en otras zonas es de dos a cinco veces mayor. Los pacientes infectados por VIH tienen un riesgo de dos a cinco veces mayor de cáncer de cabeza y cuello, siendo debido este aumento a la era del tratamiento antirretroviral, que aumenta la supervivencia de los pacientes, pudiendo éstos desarrollar otras enfermedades no definitorias de SIDA<sup>4</sup>. Los individuos VIH+ presentan una incidencia tres veces mayor de carcinoma de cabeza y cuello tanto VPH positivo como negativo<sup>5</sup>.
- **Virus del Papiloma Humano:** el VPH es una infección de transmisión sexual que

causa cáncer de cabeza y cuello VPH positivo, un subconjunto diferente de tumores de esta localización que ocurren principalmente en la orofaringe y surgen a partir de los tejidos linfoides de la amígdala palatina y lingual. La proporción de los tumores de orofaringe relacionados con el VPH está creciendo, con una prevalencia estimada en Estados Unidos del 80%. Sin embargo, el VPH se detecta en menos del 20% de los tumores de otras localizaciones de la cabeza y el cuello, sin aparentemente incremento en la prevalencia con el paso del tiempo. La infección por VPH es presuntamente el precursor del cáncer de cabeza y cuello VPH positivo, pero sólo un pequeño número de tipos de VPH se consideran carcinógenos o de alto riesgo, de los más de 100 tipos existentes. Aunque la historia natural de progresión de la infección oral por VPH al cáncer de cabeza y cuello VPH positivo no se conoce correctamente, está claro que la vasta mayoría de las infecciones no progresan a cáncer. La cantidad de tiempo desde la primera infección oral por VPH hasta el desarrollo de cáncer se desconoce pero se cree que es mayor de una década. Aunque el VPH es una causa clara de cáncer de cabeza y cuello, otros factores de riesgo influyen en la tasa de exposición al VPH oral, así como la persistencia de la misma desde que se adquiere<sup>4</sup>. Generalmente, los carcinomas VPH positivos se presentan al diagnóstico como una enfermedad avanzada con afectación cervical, pero pese a ello, tienen mejor pronóstico<sup>6</sup>.

- La **nuez de Betel** tiene gran importancia en el sudeste asiático, donde además se potencia también con el uso de tabaco y alcohol.

### **Tendencias en la incidencia de cáncer de cabeza y cuello**

Aunque el cáncer de cabeza y cuello es el séptimo cáncer más frecuente en el

mundo<sup>2</sup>. la incidencia varía de forma considerable conforme a la localización tumoral y a la región geográfica<sup>7</sup>. El carcinoma epidermoide de cavidad oral y de laringe son los más comunes en todo el mundo (tasa de incidencia estandarizada ajustada por edad de 3.9 por 100.000 y 2.3 por 100.000 respectivamente), y nasofaringe y otros cáncer de faringe los menos frecuentes (1.2 y 2.0 por 100.000 respectivamente)<sup>2</sup>.

La incidencia del cáncer de cabeza y cuello con el paso del tiempo y a través de los diferentes países se encuentra fuertemente influenciada por los patrones del consumo de tabaco. Como regla general, el consumo de tabaco en la mayoría de los países aumenta primero entre los varones, seguido de un incremento del hábito entre las mujeres. En Estados Unidos tuvo lugar un pico de prevalencia de consumo de tabaco entre los años cuarenta y sesenta, primero en los hombres y después en las mujeres y posteriormente inició el descenso a partir de 1964, tras la identificación del tabaco como agente causal del cáncer de pulmón. Tras un esfuerzo coordinado de salud pública, de 1965 a 2011 la prevalencia del consumo de tabaco disminuyó de un 51,9% a un 19,0% en varones y de un 33,9% a un 17,3% en mujeres<sup>4</sup>. El impacto de dichas tendencias sobre la incidencia de cáncer de cabeza y cuello se hizo claro cuando, tras años de incrementarse el número de cáncer de cabeza y cuello por año, la tasa de incidencia de estos tumores en general y particularmente de los ligados al consumo de tabaco iniciaron un lento descenso en los años noventa<sup>7</sup>.

Los patrones globales del tabaquismo son más heterogéneos. En los países desarrollados económicamente se ha observado un descenso en las últimas décadas, similar al de Estados Unidos, primero en hombres y después en mujeres, experimentando un descenso significativo en la incidencia de cáncer de cabeza y cuello<sup>7</sup>. Sin embargo, otros países menos desarrollados parecen encontrarse en los

estadios precoces de la epidemia del tabaco, con alta prevalencia del consumo que no ha sido disminuida todavía de forma sustancial. Es el caso de los países de Europa del Este, con una tasa de consumo de tabaco de las más altas del mundo tanto en hombres como en mujeres y una incidencia de cáncer de cabeza y cuello que en muchos de estos países está creciendo. También países como China, con más de un 50% de incidencia de consumo de tabaco entre varones o Tailandia, entre un 40 y un 50%, no han sufrido el incremento dramático de los casos de cáncer de cabeza y cuello pero puede anticiparse, junto con un aumento en otras enfermedades relacionadas con el tabaco. En India y sudeste asiático (Vietnam, Laos, Camboya, etc.) es el primero en incidencia, por encima del cáncer de mama o de colon.

El riesgo de cáncer de cabeza y cuello VPH negativo no se limita sólo al consumo de tabaco, reflejándose esto en unas diferencias en las incidencias en distintos países y para localizaciones anatómicas diferentes que no sigue los patrones de prevalencia de tabaquismo<sup>7</sup>. Por ejemplo, la incidencia de cáncer en varones de Francia es mucho mayor que en los países vecinos, que ha sido atribuido al consumo combinado de tabaco y alcohol. Reino Unido ha sufrido una caída en la prevalencia del consumo de tabaco, sin embargo, la incidencia de cáncer de cavidad oral está aumentando en todos los grupos. No está claro si este incremento podría explicarse por factores nutricionales o socioeconómicos<sup>4</sup>.

A diferencia de la disminución en la incidencia de los tumores de cabeza y cuello VPH negativos, que se relacionan primariamente con el tabaco, la incidencia de cáncer VPH positivo ha aumentado radicalmente desde 1970 en los países desarrollados (Australia, Estados Unidos, Suecia...), fundamentalmente cáncer de orofaringe en varones blancos de edad media. Simultáneamente, la proporción de carcinomas de

orofaringe que se atribuyen al VPH ha aumentado de un 16% en los años ochenta a un 80% en la pasada década en Estado Unidos. La incidencia de cáncer VPH positivo se espera que supere al cáncer cervical para el año 2020<sup>4</sup>.

En Europa en general, la prevalencia estimada de VPH en el cáncer de cabeza y cuello ha aumentado de un 35% antes del año 2000, a un 73% tras 2005 ( $p=0.004$ )<sup>8</sup>.

### **Pronóstico**

La supervivencia tras el cáncer de cabeza y cuello puede predecirse principalmente por la localización anatómica, estadio tumoral y el estatus respecto al VPH, con otros factores clínicos y patológicos que influyen en el pronóstico en menor grado. El sistema de estadiaje de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) para cada localización tumoral es el primer parámetro utilizado para guiar el tratamiento y predecir el pronóstico<sup>9</sup>. Este sistema incluye información sobre el tamaño tumoral, metástasis en nódulos linfáticos cervicales y metástasis a distancia<sup>10</sup>. En general, la supervivencia a 5 años en Estados Unidos es del 65.0%, con un rango entre 31.9% del cáncer de hipofaringe al 89.5% del cáncer de labio, siempre incluyendo todos los estadios, incluso los estadios precoces. La supervivencia a cinco años ha aumentado en los últimos años de un 54.7% en 1992-1996 a un 65.9% en 2002-2006<sup>11</sup>. El aumento de la supervivencia se atribuye a los avances en el tratamiento y, para los tumores relacionados con el VPH, al aumento en la supervivencia que confiere la positividad del virus en el tumor<sup>4, 11</sup>.

Aunque existe un descenso paulatino en la incidencia del cáncer de cavidad oral, los estudios nos muestran un estancamiento en el pronóstico, con un aumento en la supervivencia global de un 5% en los últimos 20 años. Actualmente, la supervivencia

media global es del 60%, pero disminuye incluso al 10% en los tumores avanzados, dependiendo además de otros factores como edad, sexo, raza y localización tumoral<sup>12</sup>.

Además del estadio, el estatus tumoral respecto al VPH es cada vez más un determinante del pronóstico para el cáncer de orofaringe, y es, de hecho, el factor de pronóstico independiente más sólido para el cáncer de orofaringe<sup>13</sup>. Los individuos con cáncer de orofaringe VPH positivo tienen mejor respuesta al tratamiento, y la supervivencia total y la supervivencia específica aumentan en más de un 50% incluso tras ajustar edad y comorbilidades a los pacientes VPH positivos<sup>14, 15</sup>. Sin embargo, el pronóstico favorable conferido por la positividad de VPH del tumor se regula por el hábito de fumar tabaco, teniendo los pacientes fumadores con VPH un pronóstico intermedio<sup>14</sup>. En los tumores en localizaciones diferentes a la orofaringe, la significación del estatus para VPH del tumor no se conoce, si existe alguna<sup>4</sup>.

### **Determinantes de supervivencia**

Existen algunas características patológicas que se consideran indicadores pronósticos del cáncer de cabeza y cuello pero no se encuentran incluidas actualmente en la estadificación de la AJCC. El grado de diferenciación histológica tiene influencia en el pronóstico, ya que a mayor indiferenciación, mayor riesgo de metástasis y menor supervivencia. La diseminación extracapsular de un nódulo cervical metastásico se asocia con un 50% de reducción en la supervivencia entre los pacientes con metástasis cervicales y es un componente muy importante en la planificación de tratamiento adyuvante tras la cirugía primaria. La afectación microscópica de los márgenes quirúrgicos y la invasión perineural se asocian a mal pronóstico<sup>4</sup>. En el caso de los



tumores de las fosas nasales y de los senos paranasales, la ruptura de la pared posterior del seno ensombrece el pronóstico. Alteraciones moleculares específicas como mutaciones en TP53 o sobreexpresión de EGFR se relacionan con pronóstico desfavorable, aunque no son evaluadas de forma rutinaria en el momento actual<sup>4</sup>.

Existen parámetros clínicos que pueden modificar el pronóstico en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello. La edad avanzada y las comorbilidades se asocian con una supervivencia menor. El consumo de tabaco antes, durante o después del tratamiento del cáncer se asocia con una disminución de la supervivencia global y con la supervivencia libre de enfermedad, con peor respuesta al tratamiento y con aumento del riesgo de segundos primarios<sup>4</sup>.

### **Segundos primarios y recidivas**

Existe una alta tasa de segundas neoplasias primarias, recidivas y tumores sincrónicos en el tracto aerodigestivo superior (cabeza y cuello y pulmones) en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que parece relacionarse con los mecanismos moleculares de la carcinogénesis inducida por tabaco y por alcohol. El consumo de tabaco produce alteraciones genéticas diseminadas por la mucosa del tracto aerodigestivo superior pese a la ausencia de malignidad macroscópica. Incluso tras la extirpación del tumor primario, el tejido circundante puede albergar clones malignos o premalignos con alteraciones moleculares similares inducidas por el tabaco, lo que lleva a un mayor riesgo de recidiva o de aparición de un segundo primario. Aproximadamente un 50% de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado desarrollarán una recidiva, incluso dos años tras el tratamiento. Los tumores sincrónicos de cabeza y cuello se encuentran en el 2 al 10% de pacientes con cáncer de

cabeza y cuello<sup>4</sup>.

### **Tipos de tumores malignos de cabeza y cuello**

La gran mayoría de los cánceres de cabeza y cuello están representados por el carcinoma epidermoide, originado en el epitelio estratificado de el tracto aerodigestivo superior, aunque existen otras variedades. Este tipo de carcinoma varía en su estructura histológica, sobre todo por el grado de queratinización que presenta, que puede oscilar desde un grado alto tal y como ocurre en los carcinomas bien diferenciados hasta los que exhiben muy poco grado de queratinización. Cuando este tumor no demuestra fenómenos de queratinización, pasa a constituir otro grupo, que además puede mostrar diferencias histológicas con el primero en cuanto a localización anatómica, agresividad, evolución y pronóstico<sup>1</sup>.

El carcinoma epidermoide, o carcinoma de células escamosas, constituye más del 90% de todos los cánceres orales. Otros tumores malignos pueden surgir a partir de epitelio, tejido conectivo, glándulas salivares menores, tejido linfóide o melanocitos, así como metástasis de tumores de otras localizaciones<sup>16</sup>.

Una gran variedad de lesiones premalignas se han asociado con el desarrollo del carcinoma epidermoide. Las lesiones premalignas más comunes incluyen leucoplasia, eritroplasia, liquen plano oral y fibrosis submucosa, y presentan un potencial variable para la transformación maligna<sup>17</sup>. La clasificación de la OMS de lesiones premalignas las divide en función de su grado de displasia en leve, moderada y severa, y carcinoma in situ<sup>16</sup>.

El carcinoma de células no escamosas en la cavidad oral es poco frecuente. Los carcinomas de glándula salivar menor, que representan menos del 5% de los cánceres

de cavidad oral, frecuentemente surgen del paladar duro (60%), labios (25%) y mucosa yugal (15%)<sup>16</sup>. El carcinoma mucoepidermoide es el tipo más frecuente (54%), seguido del adenocarcinoma de bajo grado (17%) y el carcinoma adenoide quístico (15%)<sup>17</sup>. El linfoepitelioma es un carcinoma con estroma linfoide y aparece en lugares anatómicos con acumulaciones linfoides en la submucosa, como nasofaringe, amígdalas y base de la lengua. Tiene un mayor índice de curación con radioterapia el carcinoma de células escamosas<sup>1</sup>.

Los melanomas de mucosas son infrecuentes pero generalmente se presentan como tumores localmente agresivos, principalmente en paladar duro y encía. Cuando aparecen en la mucosa nasal, más frecuentemente en fosa nasal y seno maxilar, son muy agresivos y de muy mal pronóstico. Los tumores óseos, incluyendo el osteosarcoma de mandíbula o maxilar, y los tumores odontogénicos como el ameloblastoma, pueden presentarse en la cavidad oral y pueden confundirse con lesiones mucosas si existe ulceración de la superficie<sup>16</sup>.

### **Anatomía vascular de cabeza y cuello**

El eje central vascular del cuello lo constituye el paquete vásculonervioso compuesto por la arteria carótida, la vena yugular interna y el nervio vago<sup>18</sup>.

Debido al origen diferente de las carótidas comunes derecha e izquierda, dichas arterias difieren por su situación, trayecto, dirección, longitud y relaciones<sup>19</sup>.

La arteria carótida común tiene su origen en la bifurcación del tronco braquicefálico en el lado derecho y está situada en su totalidad en la región anterior del cuello. La arteria carótida común izquierda nace en el tórax en la porción horizontal del arco de la aorta y presenta un corto trayecto intratorácico antes de penetrar en el

cuello. Por consiguiente, la arteria carótida izquierda es más larga que la derecha<sup>19</sup>. Se encuentra englobada por la vaina carotídea que rodea también a la vena yugular interna y al nervio vago, que discurre posterior y lateral a ésta<sup>20</sup>. Ascende primero oblicua hacia arriba y hacia fuera, y después verticalmente por delante de las apófisis transversas de las vértebras cervicales, de las cuales está separada por los músculos prevertebrales y por la aponeurosis prevertebral<sup>18</sup>. Se relaciona, anteromedialmente, con la tráquea, la glándula tiroides, la laringe y los músculos constrictores inferiores de la faringe. Se encuentra cubierta por los planos músculo-aponeuróticos esternocleidomastoideo e infrahioideo. La arteria tiroidea inferior pasa medialmente posterior a la carótida común y el tronco tirolinguofacial la cruza a nivel de su terminación. En el lado izquierdo, el ducto torácico discurre posterior a la carótida común y pasa sobre la cara anterior de las arterias vertebral, tirocervical y subclavia, después de alcanzar el cuello<sup>20</sup>.

La bifurcación de la carótida primitiva en carótida externa e interna, se encuentra ordinariamente 1 centímetro por encima del borde superior del cartílago tiroides<sup>18-20</sup>.

Existe circulación colateral por medio de anastomosis transversas y verticales. Las anastomosis transversas tienen lugar entre los sistemas carotídeos izquierdo y derecho, particularmente entre el cuero cabelludo y la cara. Las anastomosis verticales ocurren entre las ramas de la arteria carótida externa y la arteria subclavia ipsilaterales y contralaterales mediante las arterias tiroideas inferior y superior y mediante la arteria occipital y mediante la arteria cervical transversa profunda<sup>20</sup>.

Las carótidas externa e interna están situadas una delante de la otra, la carótida

externa está en principio por delante y un poco por dentro de la carótida interna. A 1 ó 2 centímetros por encima de su origen, la carótida externa, hasta entonces vertical, se dirige hacia arriba y hacia fuera y cruza a la interna, pasando por delante de ella. Al igual que la carótida primitiva, las carótidas externa e interna ascienden por delante de las apófisis transversas de las vértebras, de los músculos prevertebrales y de la aponeurosis prevertebral, por fuera de la faringe y por detrás del esternocleidomastoideo (ECM) y de su vaina. El ECM, cuando se mantiene extendido en su vaina, cubre todo el paquete vásculo-nervioso del cuello<sup>18</sup>.

### **CARÓTIDA INTERNA**

Se origina en la bifurcación de la carótida común, en el lado opuesto al borde superior del cartílago tiroides, a nivel de la tercera vértebra cervical y asciende inferiormente al ECM y profundamente al vientre posterior del músculo digástrico hasta el foramen carotídeo en la porción petrosa del hueso temporal. A nivel de la apófisis clinoides anterior del esfenoides se divide en cuatro ramas terminales: cerebral anterior, cerebral media, coroidea anterior y comunicante posterior<sup>19-21</sup>.

### **CARÓTIDA EXTERNA**

La carótida externa se extiende desde la bifurcación de carótida común hasta 4 ó 5 cm superiormente al ángulo de la mandíbula donde se divide en sus dos ramas terminales: la arteria temporal superficial y la maxilar interna<sup>19</sup>.

### **RECORRIDO**

Tiene su origen en el triángulo carotídeo, anteromedialmente a la arteria carótida interna, y asciende verticalmente situándose lateralmente a ésta, cruzando su

cara anterior y continúa verticalmente hasta su terminación<sup>19, 20</sup>. En el adulto suele tener un calibre discretamente inferior al de la carótida interna. En el feto y en el niño la interna es más voluminosa que la externa para facilitar el desarrollo precoz de los centros nerviosos y de los órganos de la visión<sup>18</sup>.

En su comienzo es relativamente superficial, después pasa por debajo del músculo digástrico para introducirse en la celda parotídea (es infraparotídea y retroparotídea). Por esto se pueden considerar en ella dos partes: una inferior subyacente al digástrico y otra por encima de este músculo. Por debajo del músculo forma parte de la región esterno-mastoidea. Excepcionalmente, la arteria no penetra en la glándula y discurre junto a su cara interna. Todos los órganos situados en el interior de la parótida como son, la vena yugular externa, el nervio aurículo-temporal, el nervio facial y los ganglios linfáticos intraparotídeos, están situados por fuera de la arteria, es decir, que la arteria carótida externa es la estructura vásculonerviosa más profunda a ese nivel<sup>18, 19</sup>.

Por dentro la arteria reposa sobre la pared de la faringe formada a este nivel por el constrictor inferior. Entre la arteria y la faringe se insinúa el nervio laríngeo superior. Por detrás se relaciona con la carótida interna. Las dos carótidas están unidas por un tejido celular muy denso que hace su separación difícil y forma un verdadero ligamento intercarotídeo<sup>18</sup>.

#### *ANOMALÍAS*

Puede pasar por fuera del estilo-hioideo en lugar de por dentro. Puede ser muy corta o muy larga en los casos de una bifurcación tardía o prematura de la carótida primitiva. Pueden faltarle todas sus ramas laterales naciendo todas desde un mismo

punto y formando un ramillete arterial. Puede dar ramas supranumerarias: una tiroidea superior accesoria, una o dos faríngeas ascendentes accesorias, una laríngea superior, una faringe-basilar, una palatina ascendente y una hioidea<sup>18</sup>.

#### **RAMAS COLATERALES**

De la arteria carótida externa se originan múltiples ramas, cuyo número varía de 4 a 12, aunque lo más frecuente es que dé seis o siete ramas colaterales: tiroidea superior, lingual, facial, faríngea ascendente, auricular posterior y occipital y arterias parotídeas, y posteriormente se divide en sus dos ramas terminales: la temporal superficial y la maxilar interna.

#### **Arteria tiroidea superior:**

Es la primera rama y nace a nivel, o un poco por encima, de la bifurcación carotídea. Excepcionalmente puede nacer de la carótida común o de un tronco común con la lingual. El nacimiento como tronco tirolinguofacial es todavía más excepcional. Sus ramificaciones finales tendrán como destino los músculos intrínsecos de la laringe y el tercio superior del lóbulo tiroideo y el istmo<sup>19, 20</sup>.

Es una arteria de calibre considerable estando siempre en proporción inversa al tamaño de las otras arterias tiroideas y en relación directa al volumen del cuerpo de la glándula. Presenta las siguientes ramas colaterales:

- *Arteria esterno-mastoidea media*, se introduce en el músculo ECM en la parte media, cerca de su borde anterior del músculo donde termina. En algunos casos nace directamente de la carótida externa<sup>19, 20</sup>.
- *Arteria laríngea superior*. Se origina de la curva formada por la porción horizontal con la porción descendente de la arteria tiroidea superior y penetra profunda al

músculo tirohioideo, atraviesa la membrana tirohioidea junto con el nervio laríngeo superior y se divide en la laringe en ramos ascendentes y descendentes que se distribuyen por los músculos y la mucosa de la laringe, de la epiglotis y de la base de la lengua<sup>19, 20</sup>.

- *Arteria laríngea inferior o crico-tiroidea*. Se origina de la rama interna de la terminación de la arteria tiroidea superior, discurre transversalmente por delante de la membrana cricotiroidea y se anastomosa sobre la línea media con la del lado opuesto. Da vasos perforantes que se ramifican por los músculos y por la mucosa de la parte subglótica de la laringe. La arteria finalmente alcanza el cuerpo de la glándula por el borde superior del lóbulo lateral y se divide en tres ramas terminales flexuosas y desprenden numerosos ramos que se anastomosan en el espesor del cuerpo tiroideo entre ellas, además con ramos venosos de la tiroidea inferior del mismo lado y con ramos de las dos tiroideas del lado opuesto<sup>18, 20</sup>.

La crico-tiroidea puede presentar un volumen considerable formando con la del lado opuesto un tronco transversal inter-crico-tiroideo, que da origen en la línea media a un gran ramo vertical descendente<sup>18</sup>.

### **Arteria faríngea ascendente**

Es la rama más pequeña de la carótida externa. Tiene su origen la cara posterior de la misma, al mismo nivel aproximadamente que la arteria lingual, asciende verticalmente sobre la pared lateral de la faringe y vasculariza la pared faríngea, paladar, amígdala y los músculos prevertebrales. Cerca de su terminación emite una rama meníngea que pasando por delante de la vena yugular penetra en el cráneo por el agujero rasgado posterior y se ramifica por la duramadre que tapiza la fosa occipital



posterior. Esta rama da a su vez un pequeño ramo que penetra en el cráneo por la parte fibrosa del agujero rasgado anterior<sup>18-20</sup>.

### **Arteria lingual**

Nace en la cara medial de la carótida externa, cerca del gran cuerno del hioides, generalmente 1 cm por encima del nacimiento de la tiroidea superior según Farabeuf<sup>18, 19</sup>. Se introduce por el vientre posterior del digástrico circulando hacia arriba y hacia adentro acompañada del hipogloso y la vena lingual hasta llegar el borde posterior del músculo hiogloso bajo su cara profunda. Reposa sobre los músculos constrictor medio de la faringe y geniogloso y está cubierta por el hiogloso<sup>18-20, 22</sup>.

Da dos ramas colaterales: a nivel del gran cuerno del hioides da la rama *suprahioidea* que sigue el borde superior del hueso hioides y se anastomosa posteriormente al genihioides. Bajo la cara profunda del hiogloso da una rama importante, la *dorsal de la lengua* que asciende ramificándose en la mucosa de la base de la lengua y envía también ramos hacia abajo para la epiglotis y hacia arriba hacia los pilares anteriores del velo del paladar. La dorsal de la lengua nace en el punto en que el digástrico cruza en su trayecto a la arteria lingual, lo que se ha de tener en cuenta, pues una hemorragia no cesará al ligar la lingual en el triángulo hipogloso, sino que para obtener una hemostasia completa de la lengua es necesario ligar la lingual en su origen, en el denominado triángulo de De Béclard. Cuando llega al borde anterior del músculo hiogloso, la lingual se bifurca en sus ramas terminales: sublingual y renina.<sup>18, 19</sup>.

La *arteria sublingual* se dirige anteriormente por la cara medial o profunda de la glándula sublingual por fuera del conducto de Wharton. Aporta ramas a esta glándula

y una rama al frenillo de la lengua. Después se divide en dos ramas terminales: la mentoniana, destinada al mentón; y la mandibular, destinada a la porción incisal de la mandíbula<sup>20</sup>.

La *arteria ranina* (o arteria profunda de lengua) se dirige superior y anteriormente en el borde inferior del músculo lingual longitudinal inferior hasta la punta de la lengua, donde termina. Vasculariza los músculos y la mucosa de la lengua<sup>19, 20</sup>.

Las arterias linguales de los dos lados se anastomosan entre ellas muy poco. A parte de las anastomosis que se realizan en la mucosa, siempre muy escasas, y el arco reniano, no existe mas que una rama anastomótica constante que une la dos arterias linguales en la base de la lengua pasando justo por el borde superior del cuerpo del hioides entre el geniogloso y el geniohioideo<sup>18</sup>.

### **Arteria facial**

También conocida como *maxilar externa*. Es de destacar su volumen y sus flexuosidades. Se origina en la cara anterior de la carótida externa, unos 5 mm por encima de la lingual, en ocasiones en el mismo lugar o mediante un tronco común. La arteria se dirige superior y anteriormente, adosada a la pared faríngea, pasa por debajo del vientre posterior del músculo digástrico y al estilohioideo y penetra en la celda submandibular. La arteria facial rodea a esta glándula de medial a lateral y de posterior a anterior, pasando superficialmente a ella. Se dirige hacia la comisura de los labios, discurre a lo largo del surco nasogeniano y termina en el ángulo medial del ojo, anastomosándose con la arteria dorsal de la nariz.

La arteria es muy sinuosa en su trayecto por la cara: descansa sobre el

buccinador, el elevador del ángulo de la boca y el elevador del labio superior y del ala de la nariz, y la cubren el platisma, el depresor del ángulo de la boca y los cigomáticos<sup>19</sup>.

De abajo a arriba da las siguientes ramas colaterales:

- La *arteria palatina inferior o ascendente*. Nace del vértice de la curva faríngea, anterior a la extremidad inferior de la amígdala. Ascende sobre la pared lateral de la faringe y se distribuye por el músculo estilodigloso y el velo del paladar. Su rama más importante es la arteria tonsilar.
- *Ramas submandibulares* que van directamente a la glándula submaxilar.
- La *arteria submental*, nace a nivel del borde inferior de la mandíbula, se dirige anteriormente aplicada sobre la cara interna de la misma. Vasculariza la glándula submandibular, los músculos milohioideo y digástrico y las partes blandas del mentón, donde se anastomosa con las ramas mentonianas de la alveolar inferior.
- *Ramas pterigoideas* que son muy finas y vascularizan el músculo pterigoideo medial.
- *Ramas masetéricas*, generalmente pequeñas, abordan el músculo por el borde anterior del mismo.
- *Arterias coronarias labiales*, son dos, una inferior y otra superior. Nacen a nivel de la comisura labial circulan flexuosamente en el espesor de los labios y se anastomosan en la línea media con su opuesta del otro lado, formando así un círculo completo en torno al orificio bucal. De esa anastomosis se origina la *arteria del tabique nasal* que sigue longitudinalmente hacia el tabique hasta llegar al lóbulo de la nariz.
- *Ramas faciales* para los músculos y tegumentos de la región que la arteria emite a lo largo de su recorrido. Se anastomosan con ramos de la temporal superficial y de la maxilar interna.

- *Arteria del ala de la nariz.* De volumen variable, nace de la facial a nivel de la narina y sigue el borde externo del orificio de la narina. Vasculariza el ala y lóbulo de la nariz.

La arteria facial se convierte posteriormente en su rama terminal, la arteria angular, que asciende primero a lo largo del surco nasogeniano y después por el surco nasopalpebral, anastomosándose en el ángulo medial del ojo con la arteria dorsal de la nariz, rama de la arteria oftálmica<sup>18, 19</sup>.

Es muy rara la ausencia de esta arteria, pero en algunos casos puede estar reducida un pequeño ramo que acaba en el ángulo del maxilar. En este caso el tronco de esta arteria es suplido por la transversa de la cara, la nasal, la suborbitaria y la lagrimal. Inversamente, la facial puede suplir, cuando faltan, a estas otras arterias. Puede tener un trayecto anómalo que la relaciona íntimamente con la cara externa de la amígdala. En algunos sujetos es subcutánea en todo su recorrido<sup>18</sup>.

Como otras anomalías cabe citar que puede dar nacimiento a la faríngea ascendente, a la maxilar interna, a la esternocleidomastoidea y a la sublingual.

### **Arteria auricular posterior**

Es una arteria destinada al pabellón auricular y las áreas vecinas del cuero cabelludo. Nace de la cara posterior de la carótida externa a algunos mm por encima del origen de la arteria occipital, a nivel del punto en que la carótida externa pasa bajo el vientre posterior del digástrico y nace a veces de un tronco común con la occipital. Desde su origen se dirige superior, posterior y lateralmente, anteriormente al estilohioideo y al vientre posterior del digástrico. Llega al borde anterior de la apófisis mastoides y se divide en sus ramas dos terminales: la auricular y la mastoidea. Se

mantiene profunda a la glándula parótida o la atraviesa.

En su trayecto la arteria emite estas ramas colaterales.

- *Arteria estilomastoidea* que da un ramo para el músculo del estribo y en los canales semicirculares se anastomosa con los ramos auriculares de la meninge media. Puede nacer también de la occipital.
- *Ramas parotídeas.*
- *Ramas auriculares* que se pierden en la piel de la cara posterior del pabellón.
- *Ramas musculares.*
- *Ramas mastoideas* que se dirigen hacia atrás, hacia los tegumentos de la región mastoidea.

Por debajo del CAE se divide en dos ramas terminales. Una rama anterior o auricular que asciende por el ángulo céfaloauricular, da ramos a la cara craneal del pabellón y algunos ramos perforantes a su cara externa, en la región del hélix y del antehélix. Otra rama posterior o mastoidea que se ramifica en las partes blandas de la región mastoidea y para el músculo occipital y que acaba anastomosándose con ramas de la occipital y de la temporal superficial. Puede ser suplida por ésta y por la arteria auricular anterior e inversamente ella puede suplir a la occipital por uno o dos ramos.<sup>22</sup>

### **Arteria occipital**

Nace la cara posterior de la carótida externa, más o menos al mismo nivel que la facial. Se dirige superior, posterior y un poco lateralmente, asciende posteriormente al intersticio estilodigástrico y al vientre posterior del digástrico, a lo largo del borde medial de dicho músculo. Al llegar a la apófisis transversa del atlas se dirige medialmente sobre el hueso occipital, profunda a los músculos longísimo y

esplenio de la cabeza hasta el borde medial de éste último, donde se divide en dos ramas terminales, una lateral y otra medial.

A lo largo de su trayecto da muchas ramas colaterales siendo las principales:

- La *arteria esternomastoidea superior*, que nace de la occipital en el momento en el que hipogloso la cruza, se refleja en torno a este nervio y se dirige transversalmente hacia fuera, para penetrar profundamente en el ECM en el cual termina.
- *Arteria estilomastoidea*. Puede nacer con mucha frecuencia de la auricular posterior. se introduce en el conducto facial relacionándose con dicho nervio.
- *Ramas musculares*, que nacen de la porción horizontal de la arteria y emiten ramos para el oblicuo menor, el esplenio y los músculos de la nuca donde presenta anastomosis con las ramas terminales de la cervical ascendente, rama de la subclavia.
- *Arteria cervical posterior*, desciende entre el esplenio y el complejo hasta la parte superior del cuello.
- *Arteria meníngea posterior*: penetra en el cráneo por el agujero rasgado posterior, o por el agujero occipital<sup>19</sup>.

Cuando está atrofiada es suplida por la auricular posterior, por la cervical profunda o por la vertebral. Anómalamente puede originarse por un tronco común con la auricular posterior, con la facial o con la lingual. En su recorrido puede permanecer superficial, circulando por encima del ECM. A veces, puede estar en contacto con la vertebral a nivel de la apófisis transversa del atlas. Incluso puede haber alguna anastomosis entre las dos arterias<sup>18</sup>.

Otra anomalía curiosa es cuando la faríngea ascendente nace de esta arteria, tratándose de una faríngea ascendente accesorio. Puede dar ramos anatómicos para la

subclavia y la tiroidea inferior. La rama de la occipital que envía al agujero parietal puede anastomosarse con la meníngea media o con la rama homóloga del lado opuesto.

### **Arteria maxilar interna**

Al final de su trayecto la carótida externa se divide en dos ramas terminales la maxilar interna y la temporal superficial. La maxilar es la más profunda y voluminosa de las dos, circula desde la región infratemporal hasta el agujero esfenopalatino.

Su trayecto es muy flexuoso. Nace de la carótida externa a nivel del cuello del cóndilo de la mandíbula y se introduce por el ojal retrocondíleo, entre el borde interno y posterior del cóndilo rodeada de la aponeurosis pterigoidea. El nervio auriculotemporal emerge también por este ojal circulando por encima de la arteria. Se dirige anterior y medialmente circulando junto con el pterigoideo lateral, hacia el agujero esfenopalatino, situado al fondo de la fosa pterigomaxilar. Para llegar hasta el agujero esfeno-palatino puede tomar dos caminos con igual frecuencia: la *vía profunda*, siguiendo la cara medial del pterigoideo lateral, pasando así por el intersticio que separa los dos haces de este músculo; y la *vía superficial*, siguiendo la cara externa del pterigoideo lateral, pasando entre este músculo y el músculo temporal. Es decir, que puede pasar tanto por fuera como dentro del pterigoideo externo que es siempre su músculo satélite.

Sea cual sea el camino seguido, la arteria se apoya en la parte superior de la tuberosidad maxilar y atraviesa el trasfondo de la fosa pterigomaxilar para alcanzar el agujero esfenopalatino y penetrando por el mismo alcanza las fosas nasales, tomando a partir del mismo el nombre de arteria esfeno-palatina.

Emite 14 ramas colaterales:

- Ascendentes o superiores: timpánica, meníngea menor, meníngea media, temporal profunda y temporal profunda anterior.
- Descendentes o inferiores: dentaria inferior, masetérica, bucal, pterigoideas y palatina superior.

Anteriores: alveolar y suborbitaria.

Posteriores: vidiana y ptérigo-palatina.

- *Arteria timpánica anterior*: Se dirige superior y posteriormente y penetra al lado de la cuerda del tímpano por la fisura petrotimpánica, para alcanzar el oído medio donde expande sus ramas por la mucosa de la caja timpánica. Se anastomosa con los ramas de la estilomastoidea.
- *Arteria meníngea media (esfenoespinal)*: Se caracteriza por tener un volumen importante y un largo recorrido. Es la rama mayor de la maxilar interna, irrigando gran parte de la duramadre y toda la región témporo-parietal del cráneo. Nace por dentro del pterigoideo lateral y asciende oblicuamente hacia el agujero redondo menor por el que se introduce, normalmente después de haber pasado por un ojal nervioso formado por el aurículotemporal. En su trayecto extracraneal da algunas ramas muy delgadas que se pierden en el músculo pterigoideo, una pequeña rama que desciende con el nervio lingual hacia el suelo de boca y algunas veces, la meníngea menor y la arteria timpánica. En el cráneo da algunos ramos para la dura madre de la fosa esfenoidal y para el ganglio de Gasser, un ramo que penetra con el nervio petroso superior en el acueducto de Falopio donde se va a anastomosar con la arteria estilomastoidea, ramos denominados orbitarios que penetran en la órbita por la hendidura etmoidal y se anastomosan con la oftálmica a la que pueden suplir,



y algunos ramos que penetran por la sutura petroescamosa y que finalizan en el oído medio donde se anastomosan con la estilomastoidea y la timpánica. Sus ramas terminales son dos: una anterior y otra posterior. La anterior pasa por el extremo externo del ala menor del esfenoides y llega al ángulo del parietal y sobre este hueso sigue la sutura frontoparietal. La posterior es más pequeña y se dirige hacia arriba y hacia atrás, ramificándose por la escama del temporal y la parte inferior y posterior del parietal, siguiendo el borde de la sutura petro-occipital a la que cruza más arriba.

- *Arteria meníngea accesoria*: Es una arteria inconstante que nace muy cerca de la meníngea media, siendo, a veces, una rama de la misma. Se dirige superiormente siguiendo el nervio maxilar inferior y penetra con él por el agujero oval. En el cráneo reposa en la cara profunda del ganglio de Gasser al que da algunos ramos, así como para la pared externa del seno cavernoso.
- *Arteria dentaria inferior*: Nace del tronco de la maxilar interna en el momento en que ésta contornea el borde inferior del músculo pterigoideo lateral, desciende oblicuamente en sentido anterior e inferior y da la arteria del nervio lingual y la arteria milohioidea, que sigue el surco del mismo nombre. Por dentro de la espina de Spix penetra con el nervio dentario inferior en el canal dentario por el que va a circular en todo su recorrido. A nivel de los premolares se divide en dos ramas: mentoniana e incisiva. La mentoniana emerge por el agujero mentoniano e irriga las partes blandas del mentón. La incisiva continúa la dirección de la dentaria hasta la sínfisis mentoniana dando ramas para canino e incisivos y posteriormente se pierde en el diploe mandibular.
- *Arteria masetérica*: Es una pequeña arteria que se dirige lateralmente por delante

del cuello del cóndilo, atraviesa la escotadura mandibular y se introduce en la parte posterosuperior del masetero. Sus ramos terminales se anastomosan con los ramos de la transversa de la cara.

- *Arterias pterigoideas*: Arterias pequeñas en número variable y se dirigen a los dos músculos pterigoideos.
- *Arteria temporal profunda posterior*: Nace muy frecuentemente de un tronco común con la dentaria, o bien directamente de la maxilar interna, muy cerca de su origen, en cuyo caso proporciona la masetérica. Asciende por la cara lateral del pterigoideo lateral y se ramifica en la parte posterior del músculo temporal. Se anastomosa con la temporal profunda anterior y con la temporal media.
- *Arteria bucal*: Nace del tronco de la maxilar cuando ésta alcanza la tuberosidad maxilar, se dirige hacia el buccinador, extendiéndose luego sobre la cara externa de este músculo, formando un plexo en las partes blandas de la mejilla relacionado con la terminación del conducto de Stenon. La bucal, a este nivel, se anastomosa con la facial, con la alveolar y con la suborbitaria.
- *Arteria temporal profunda anterior*: Es una rama voluminosa que nace de la maxilar interna cuando esta arteria describe sus sinusoides sobre la tuberosidad maxilar, ascendiendo por la grasa que separa el borde anterior del temporal de la pared anterior de la fosa temporal, da numerosas ramas para la parte anterior del músculo que se anastomosan con las de la arteria temporal media, temporal profunda posterior y temporal superficial.
- *Arteria alveolar superior*: Nace a nivel de la tuberosidad maxilar y se dirige hacia delante y hacia abajo. Casi en su origen, emite dos o tres ramos que penetran en los canales dentarios posteriores y se ramifican en las raíces de los molares (ramos

dentarios posteriores), por la mucosa de las encías (ramos gingivales) y en los senos maxilares. Su tronco se divide en varias ramas que forman, sobre la tuberosidad maxilar y sobre el bucinador, un plexo que es prolongación del plexo formado por arteria bucal con la que se anastomosa.

- *Arteria infraorbitaria*: Nace de la maxilar, un poco antes de su entrada en el trasfondo de la fosa pterigomaxilar. Se dirige transversalmente hacia delante y recorre el conducto infraorbitario para emerger por el agujero infraborbitario con el nervio maxilar superior. En la hendidura esfenomaxilar da una rama orbitaria que se divide a su vez en dos, uno se dirige hacia la pupila inferior y otro se dirige hacia la glándula lacrimal. En el canal infraborbitario, la arteria da una rama que desciende por el conducto dentario superior y anterior y se dirige a la pulpa de los incisivos y de los caninos. Llega la orificio anterior del canal infraorbitario y se divide en un ramillete de ramas: ascendentes o palpebrales que se anastomosan con ramos de la oftálmica, descendentes que van a los músculos y la piel de la mejilla, internas o nasales que van a los tegumentos de la nariz y finalmente, otras externas que dirigen al pómulo y que se anastomosan con ramas de la transversa de la cara.
- *Arteria vidiana*: Es una rama muy fina que nace de la maxilar a nivel del agujero esfenopalatino, recorre de anterior a posterior el conducto pterigoideo acompañada por el nervio vidiano y llega a la mucosa de la faringe terminando en la parte lateral del cavum, donde da sus ramas.
- *Arteria palatina descendente*: Nace de la maxilar interna al fondo de la fosa pterigomaxilar y desciende por conducto palatino mayor, llega al orificio interior de este canal y termina en el velo del paladar y en la bóveda palatina. Su rama principal llega al conducto palatino anterior en el cual da un ramo (ramo nasal) que se

anastomosa con la terminación de la esfenopalatina (arteria del tabique), da ramos gingivales y alveolares. Poco después de su origen se introduce por el conducto palatino posterior. Da ramos estafilinos que penetran en los conductos palatinos accesorios y se distribuyen por los músculos, por la mucosa y por la cubierta glandular de la bóveda del paladar hasta el orificio de la trompa.

- *Arteria ptérigo-palatina*: También conocida como faríngea superior. Es todavía más fina que la vidiana y se origina al lado de ésta, se dirige hacia atrás, atraviesa el conducto pterigopalatino y se ramifica por la mucosa del cavum, anastomosándose con la vidiana.
- *Arteria esfenopalatina*. Es la rama terminal. Penetra en la cavidad nasal correspondiente por la parte inferior del agujero esfenopalatino y se divide inmediatamente en dos ramas: una medial o nasopalatina, para el tabique de las cavidades nasales, y otra lateral, destinada a la pared lateral.

Se puede resumir la distribución de la maxilar interna así(P)<sup>18</sup>:

- Irriga los órganos de la masticación (maxilares, dientes y músculos) mediante las arterias dentarias inferiores, alveolar, infraorbitaria, maseterica, temporal y pterigoideas.
- Irriga los órganos de la deglución (bóveda palatina, velo del paladar y faringe) mediante las arterias palatinas descendentes, la vidiana y la pterigopalatina.
- Irriga las fosas nasales, mediante la esfenopalatina y ramos de la infraorbitaria. Irriga la caja del tímpano mediante la arteria timpánica.
- Irriga la cara mediante las arterias bucal, infraorbitaria y mentoniana.
- Irriga los huesos del cráneo y la duramadre mediante la meníngea media y la

meníngea menor.

Existen algunas variantes en el tronco principal de la maxilar interna: puede estar muy reducido y dar solo la meníngea media estando proporcionadas el resto de las ramas por las arterias con las que se anastomosa. De forma anómala puede dar algunas ramas como la rama terminal posterior de la temporal superficial, la transversa de la cara y una arteria lingual accesorio. Puede dar dos troncos voluminosos que penetran en el cráneo por los agujeros oval y redondo menor sustituyendo a una carótida interna ausente. La meníngea media puede dar la temporal profunda posterior, la oftálmica o una de las ramas de esta arteria. La temporal profunda anterior puede dar la lagrimal, que penetra en la órbita por la hendidura esfenoidea o por el canal cigomático- temporal.

### **Arteria temporal superficial**

Rama de la bifurcación lateral y superficial de la carótida externa. Se distribuye por la mitad superior de la cara y por la parte anterolateral del cuero cabelludo. Nace a nivel del cuello del cóndilo y asciende verticalmente por delante del trago, cruza a la apófisis cigomática y a 3 ó 4 cm por encima de ésta se divide en dos ramas terminales. Por encima de la apófisis cigomática está situada en el interior de la parótida. A este nivel se relaciona con el cóndilo y con la parte posterior de la articulación temporomandibular, por detrás del conducto auditivo externo. Por encima de la apófisis cigomática se hace subcutánea y se apoya sobre la aponeurosis del músculo temporal que la separa del músculo. Está recubierta por el músculo auricular anterior, la aponeurosis epicraneal y los tegumentos a través de los cuales se puede apreciar

externamente haciéndose cada vez más flexuosa con la edad. Está acompañada de una vena y del nervio auriculotemporal. Normalmente, de adelante hacia atrás se encuentran la arteria, la vena y el nervio. Los tres órganos están contenidos en una vaina fibrosa muy densa que dificulta su disección individual. Da numerosas ramas colaterales destinadas a parótida, masetero y ATM y a la oreja. tres ramas merecen describirse por separado:

- *Arteria transversa de la cara*: nace en el cuello del cóndilo mandibular, se dirige anterior e inferiormente al arco cigomático subyacente al conducto de Stenon y termina en la mejilla. Da numerosas ramas para la parótida, el conducto de Stenon, el masetero, el zigomático mayor y menor, el elevador del labio superior, el canino, la parte inferior del orbicular, el bucinador y los tegumentos de la mejilla. Se anastomosa con las ramas posteriores de la facial y con las arterias bucales, alveolares y suborbitaria, ramas de la maxilar interna.
- *Arteria cigomático-orbitaria*, también conocida como arteria temporal anterior de Tiedemann, o rama supra orbitalis. Sigue el borde superior del arco cigomático y se distribuye por la cara interna de orbicular del ojo donde se anastomosa con la palpebral superior, rama de la oftálmica.
- *Arteria temporal media*: nace del tronco de la temporal, inmediatamente por encima del arco cigomático, atraviesa la fascia temporal, y penetra en el espesor del músculo temporal en el que se distribuye anastomosándose con las dos arterias temporales profundas. Atraviesa el músculo temporal y, por debajo de él, se divide en dos ramas divergentes que siguen, una la parte anterior y la otra la parte posterior de la línea curva temporal inferior, y se anastomosan en la parte media de esta curva formando así un arco vascular que circunda las inserciones superiores del

músculo temporal.

Las dos ramas terminales de la temporal superficial se separan a 3 ó 4 cm del arco cigomático. Una se dirige hacia adelante, es la *rama anterior* o *frontal*, y la otra continua ascendiendo verticalmente, prolongando hacia arriba el tronco primitivo de la arteria, denominándose *rama posterior* o *parietal*. Las ramas terminales de la temporal discurren por el tejido celular subcutáneo de la parte lateral del cráneo haciendo relieve en los tegumentos a través de los cuales pueden seguirse sus flexuosidades, y se anastomosan entre sí y con las arterias supratroclear y supraorbitaria anteriormente y con la auricular posterior y la occipital posteriormente.

## **ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA**

### **ANTECEDENTES**

El cáncer de cabeza y cuello (cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe) representa el 5% de todos los tumores malignos del organismo, diagnosticándose hasta 60000 casos nuevos de carcinoma epidermoide al año en Estados Unidos<sup>23</sup> y más de 500000 casos nuevos diagnosticados en todo el mundo cada año<sup>2</sup>.

Aproximadamente el 90% de estos tumores son carcinomas epidermoides originados en el epitelio de la mucosa. Históricamente han existido dos modalidades de tratamiento para el cáncer de cabeza y cuello: cirugía y radioterapia. En general, las lesiones pequeñas de tamaño (T1-T2) sin afectación cervical importante (N0-N1), estadios I y II, se trataban indistintamente con cirugía o con radioterapia. Pacientes con enfermedad locorregional avanzada (estadio III-IV) eran tratados con combinación de cirugía y radioterapia. A estos estadios avanzados, se han ido sumando terapias nuevas, realizándose una terapia multimodal secuencial que engloba, cirugía, radioterapia y quimioterapia<sup>24</sup>.

La mayoría de los pacientes con carcinoma epidermoide de esta área se presentaban en un estadio avanzado de la enfermedad (III-IV) y, a pesar de los tratamientos integrales con radioterapia, quimioterapia y cirugía, aproximadamente un 60% de los mismos fallecían, bien por recidivas locorregionales o bien por metástasis a distancia<sup>25-28</sup>.

Hace más de treinta años, Al-Sarraf y su equipo<sup>29-31</sup> desarrollaron un protocolo de quimioterapia neoadyuvante con cisplatino y 5-fluoracilo que obtuvo resultados espectaculares y que revolucionó los tratamientos previos con otros citostáticos. Se



comenzaron a tratar los pacientes con enfermedad avanzada (estadio III y IV) con quimioterapia neoadyuvante (tres ciclos), seguido de cirugía radical y radioterapia postoperatoria.

Posteriormente se incluyeron los taxanos, tanto en mono como en poliquimioterapia, que aumentaban la respuesta local de la enfermedad pero no la supervivencia. Actualmente sólo se administran como uso compasivo o en tratamientos experimentales<sup>32</sup>.

Lamentablemente, con el paso de los años, se comprobó que, a pesar de los extraordinarios resultados clínicos y patológicos obtenidos con este protocolo de tratamiento neoadyuvante, seguido de radioterapia y/o cirugía, no se produjo un aumento en el porcentaje de supervivencia a los cinco años. Por el contrario, sí era útil como factor pronóstico importante, la respuesta a la quimioterapia<sup>33</sup>.

En las dos últimas décadas del siglo XX y principios del XXI se produjo un avance espectacular en el desarrollo de la cirugía reconstructiva de cabeza y cuello con la incorporación primero de los colgajos pediculados miocutáneos y osteomiocutáneos<sup>34-41</sup> y posteriormente con los colgajos microquirúrgicos<sup>42-49</sup>.

El poseer técnicas quirúrgicas que aportaban los tejidos blandos y óseos necesarios para una reconstrucción inmediata, hizo que las resecciones oncológicas fuesen más amplias, con unos márgenes de seguridad mayores, extendiendo la resección en un porcentaje elevadísimo de casos a los márgenes primitivos del tumor y no a los márgenes residuales postquimioterapia. Esta ampliación de los márgenes quirúrgicos hizo descender porcentualmente de una manera importante el número de recidivas a nivel del tumor primario, como publicó Navarro Vila et al en 1995<sup>50</sup>.

Estos últimos 25 años han sido la explosión de la cirugía reconstructiva de cabeza

y cuello buscando, no sólo la curación del paciente, si no la calidad de vida del mismo, mejorando claramente la estética y la función.

Estudios retrospectivos a cinco años de los pacientes tratados por carcinomas avanzados de cabeza y cuello (estadio III y IV) con quimioterapia neoadyuvante siguiendo el protocolo Al-Sarraf y posteriormente cirugía ablativa y reconstructiva y radioterapia postoperatoria presentan un porcentaje de pérdidas de pacientes de aproximadamente el 50%, disminuyendo así en un 10% las mismas con respecto a las estadísticas anteriores. Además, la calidad de vida de los pacientes (tanto los libres de enfermedad como las pérdidas hasta el momento del fallecimiento) ha mejorado hasta un 5% gracias a la cirugía reconstructiva (Navarro Vila et al<sup>51</sup>).

Posteriormente han existido intentos de mejorar el control locorregional de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello aumentando la dosis de cisplatino. Se ha comprobado que, en el ser humano, el duplicar la dosis habitual de cisplatino por vía sistémica era una pauta con aceptable toxicidad general, pero altamente tóxica a nivel orgánico, fundamentalmente en el riñón<sup>52</sup>.

La quimioterapia intraarterial consiste en el aporte de un determinado citostático dentro del torrente vascular que irriga al tumor, lo que permite alimentar el territorio neoplásico con altas dosis del agente quimioterápico, así como decrecer los niveles sistémicos de la droga. Fue descrita por Klopp<sup>53</sup> en los años cincuenta y existen precedentes de su uso en cabeza y cuello a finales de los años ochenta, como los casos publicados por García Yanes<sup>54</sup> en 1989, con 318 casos de carcinomas de cabeza y cuello tratados mediante infusión intraarterial de metotrexate, seguidos de infusión sistémica de leucovorin para disminuir los efectos tóxicos.

La utilización de tiosulfato sódico por vía sistémica como protector orgánico del

cisplatino permitió multiplicar la dosis de éste por diez, siempre que se administrase de forma selectiva en la zona del tumor primario (Howell et al<sup>55</sup>), basándose en la liberación del cisplatino de su proteína transportadora, aumentando su excreción por orina y disminuyendo los niveles plasmáticos del citostático<sup>54</sup>. Esta estrategia de aumentar en diez veces la dosis de cisplatino comenzó a utilizarse en los años 90 por Robbins y su equipo<sup>56-59</sup>, en la universidad de San Diego, administrando quimioterapia intraarterial muy selectiva para el tumor primario, combinada con altas dosis de tiosulfato sódico vía sistémica. Con esta estrategia se pretendía, además de aumentar la dosis del citostático, disminuir la resistencia al mismo que parecían adquirir las células tumorales en estos tratamientos (más alta *in vitro* que *in vivo*)<sup>60</sup>.

En 1997, Robbins y el mismo grupo de investigadores<sup>52</sup> que se habían trasladado a Memphis, modificaron parte de su protocolo utilizando la supradosis de cisplatino vía intraarterial, con protección sistémica de tiosulfato sódico, de forma concomitante con radioterapia locorregional. Comenzaron a realizar estos tratamientos en tumores irresecables de cabeza y cuello, llegando a la conclusión de que la radioterapia locorregional simultánea a la quimioterapia intraarterial con altas dosis de cisplatino, junto a la protección sistémica con tiosulfato sódico producían una extraordinaria disminución de la masa tumoral y, al mismo tiempo, una toxicidad aceptable para estos pacientes. Del grupo de pacientes estudiados por ellos, todos tumores irresecables, 25 de los 60 pacientes estudiados presentaron toxicidad nivel III-IV a nivel hematológico, gastrointestinal, renal, neurológico y vascular.

Nuevamente Robbins y su equipo en 1999<sup>61</sup> y en 2000<sup>62</sup> extendieron su protocolo de tratamiento no solamente a tumores irresecables, sino también a tumores resecables desde el punto de vista quirúrgico, pero en estadios muy

avanzados de la enfermedad (III-IV) sin metástasis a distancia. En su publicación del año 1999, ellos proponen junto a su protocolo, realizar cirugía selectiva a nivel de las cadenas cervicales en todos los pacientes con enfermedad regional N2 y N3. La radioterapia se administró en este grupo en una sola sesión diaria de 200 cGy hasta una dosis total de 68.5-74 Gy. La quimioterapia concomitante utilizada seguía su protocolo habitual: 150 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino por vía intraarterial semanalmente, durante 4 semanas, con infusión vía sistémica simultánea de 9 g/m<sup>2</sup> de tiosulfato sódico. En este trabajo no se hace mención de persistencia del tumor primario, con lo que parece entenderse que únicamente existía enfermedad residual a nivel cervical.

En el año siguiente, los autores proponen un cambio en el tratamiento muy significativo: abandonan la cirugía cervical electiva en todos los pacientes con enfermedad previa N2-N3 para limitarla de forma selectiva a los pacientes que presenten enfermedad cervical residual objetiva después del tratamiento con quimiorradioterapia intraarterial. En este estudio tampoco se hace referencia a la hipotética persistencia tumoral a nivel del tumor primario y en sus resultados describen un control regional de 75% de los casos.

Posteriormente, el equipo de la universidad de Kentucky encabezados por William F. Regine<sup>63, 64</sup>, publica en 2000 y 2001 su experiencia en esta patología.

En su publicación del año 2000 presentan, como modificación al tratamiento estándar, la utilización de radioterapia hiperfraccionada en lugar del fraccionamiento convencional que administra una fracción diaria de 1.8-2 Gy en una sola sesión. La dosis en este estudio por fracción era de 1.2 Gy dos veces al día, con un intervalo entre fracciones de 6 horas, hasta una dosis total de 65 Gy, siempre sin sobrepasar 45 Gy sobre la médula cervical. En este estudio, realizan cirugía cervical selectiva en todos los

pacientes con enfermedad primaria N2-N3.

Estos autores sí hacen mención al tumor primario tras el tratamiento, indicando que sólo realizarían cirugía de rescate en los casos de persistencia de tumor primario a las 8 semanas de haber finalizado el tratamiento. En este estudio relatan varios casos de toxicidad media-alta (III-IV) y en sus resultados consiguen un 90% de control del tumor primario y un 80% de control regional. Refieren un 20% de pacientes perdidos debido a metástasis a distancia.

El mismo grupo en su artículo de 2001 y, debido a la alta toxicidad obtenida con el tratamiento de 4 ciclos de quimioterapia intraarterial y radioterapia hiperfraccionada concomitante, disminuyen los ciclos de quimioterapia a 2: el primer día de tratamiento y el día de inicio de la 6ª semana de radioterapia. En este artículo no modifican la estrategia quirúrgica de actuar sobre la enfermedad cervical (N2-N3) ocho semanas después de finalizado el tratamiento, y sólo actuar sobre el primario con carácter de rescate en el caso de persistencia pasadas las ocho semanas.

En un addendum a su trabajo, los autores preconizan la utilización de un solo ciclo de quimioterapia intra-arterial y administrar un segundo ciclo solamente en casos de enfermedad locorregional muy avanzada, para evitar toxicidad. Mencionan la importancia de poder controlar las metástasis a distancia para evitar la pérdida de pacientes por esta vía, que se encuentran controlados en su enfermedad locorregional.

F. Kovacs<sup>65</sup> junto a los miembros del Servicio de Cirugía Maxilofacial y de Neurorradiología de la Universidad de Frankfurt, publica un protocolo distinto de tratamiento en tumores avanzados de cabeza y cuello utilizando tres ciclos de quimioterapia intraarterial a dosis de 150 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino unido a la infusión

intravenosa de tiosulfato sódico con carácter neoadyuvante, seguido a las tres semanas de cirugía radical locorregional y radioterapia locorregional postoperatoria concomitante con Docetaxel sistémico como citostático en un intento de controlar así las posibles metástasis a distancia. Concluye que la toxicidad es aceptable y consiguen un control locorregional del 79.1%, aunque con un seguimiento máximo a 10 meses que lo hacen poco valorable.

El mismo equipo de Kovacs ha publicado posteriormente otros estudios. En 2002 publican un estudio<sup>66</sup> en 87 pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello no tratado previamente en cualquier estadio (I-IV) en los que realizan un tratamiento con quimioterapia intraarterial de inducción con tiosulfato sistémico, cirugía locorregional (vaciamiento radical modificado en casos de N positivo en el diagnóstico y vaciamiento funcional en los casos N0 al diagnóstico) seguido de radioterapia adyuvante fraccionada con quimioterapia concomitante mediante docetaxel sistémico. Consiguen aumentar la supervivencia con respecto a la esperada según el índice pronóstico dependiente del tratamiento (TPI), sobre todo en los pacientes en estadio I, II y III, con un seguimiento a 33 meses.

## ESTADO ACTUAL DEL TEMA

Actualmente, dos tercios de los carcinomas de cabeza y cuello se presentan en estadio localmente avanzado<sup>67</sup>, siendo un moderado porcentaje de estos inoperables.

Las guías clínicas vigentes en el momento actual de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN<sup>68</sup>), proponen una terapia estándar en función del estatus físico del paciente como tratamiento del cáncer avanzado de cabeza y cuello y como opción de tratamiento de primera elección, la inclusión en un ensayo clínico. La NCCN opina que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es el ensayo clínico.

La terapia estándar propuesta ante el nuevo diagnóstico de un cáncer avanzado de cabeza y cuello estadio IV (fundamentalmente T4b sea cual sea el valor de N pero siempre M0), enfermedad linfática no resecable o paciente que no puede someterse a la cirugía será, en función del estatus del paciente:

- Performance Status 0-1 (Eastern Cooperative Oncology Group - ECOG): Radioterapia y quimioterapia concomitante (cisplatino es el agente de elección) o quimioterapia neoadyuvante de inducción, seguido de cirugía y posteriormente quimiorradioterapia o sólo radioterapia.
- Performance Status 2: Radioterapia con intención curativa, ya sea con quimioterapia concomitante o en solitario.
- Performance Status 3: Radioterapia paliativa, quimioterapia con un solo agente o cuidados paliativos.

Tras cualquiera de estas opciones de tratamiento, se realizará vaciamiento cervical si es factible siempre que exista enfermedad cervical residual y el tumor primario esté controlado. Se hará seguimiento de estos pacientes y si existe, pese a

todo lo anterior, enfermedad persistente o recurrente, entraremos en una segunda fase de tratamiento según la situación del paciente:

- Recurrencia locorregional sin tratamiento radioterápico previo: si la lesión no es resecable, nuevamente se aplicará el esquema anterior. Si es resecable, existen dos opciones:

- Quimiorradioterapia de rescate.
- Cirugía. Si tras la cirugía existen fenómenos adversos como diseminación extracapsular o margen de resección afecto, habrá que seguirlo de quimiorradioterapia. Si existen fenómenos adversos como pT3-pT4, pN2-pN3, invasión perineural o perivascular, será preciso administrar radioterapia en solitario o valorar quimiorradioterapia adyuvante. Si no se dan ninguno de los factores anteriores, se realizará seguimiento del paciente.

- Recurrencia locorregional o segundo tumor primario en paciente tratado con radioterapia previa:

- En tumores resecables: cirugía +/- radioterapia +/- quimioterapia o inclusión en ensayo clínico (siempre de elección).
- En lesiones irresecables: reirradiación +/- quimioterapia o inclusión en ensayo clínico versus quimioterapia en solitario.

- Metástasis a distancia (se considera indicada la radioterapia paliativa en casos concretos, como metástasis óseas por ejemplo): debe considerarse siempre la inclusión en un ensayo clínico como alternativa a la terapia estándar, que en este caso también viene definida por el estado del paciente (ECOG):

- Performance Status 0-1: Quimioterapia (ya sea triple con platino, 5-fluoracilo y cetuximab; con otra combinación de fármacos o con un solo agente) versus



cirugía o radioterapia en pacientes seleccionados con metástasis limitadas.

- Performance Status 2: quimioterapia con un solo agente o cuidados paliativos.
- Performance Status 3: cuidados paliativos.

El tratamiento con quimiorradioterapia (preferible a quimioterapia en solitario), habitualmente utiliza fraccionamiento convencional de 2.0 Gy por fracción hasta un total de 70 Gy en 7 semanas con cisplatino administrado diariamente durante 3 semanas a 100 mg/m<sup>2</sup>. Los ciclos de quimioterapia serán 2 ó 3 en función del esquema de fraccionamiento de la radioterapia. Cuando se utiliza carboplatino y 5-fluoracilo, el régimen recomendado es fraccionamiento estándar y tres ciclos de radioterapia. Según la NCCN, otras intensidades de fraccionamiento, quimioterapia con múltiples fármacos, otros esquemas de dosis de cisplatino o el fraccionamiento alterno con quimioterapia son eficaces y no existe consenso en el abordaje óptimo. En general, el uso de quimiorradioterapia concomitante conlleva una carga alta de toxicidad, y el fraccionamiento alterno y la quimioterapia con múltiples fármacos aumentará de forma esperable esa carga. Para cualquier enfoque de quimiorradioterapia debe prestarse rigurosa atención a los artículos publicados sobre el fármaco específico, la dosis, el esquema de tratamiento y la forma de administración. La quimiorradioterapia debe administrarse por un equipo experimentado y debe incluir cuidados de apoyo considerables.

La radioterapia con intención curativa se administrará según el riesgo del tumor:

- *Alto riesgo*: tumor primario y cadenas ganglionares (incluyendo infiltración local subclínica en el sitio primario y en adenopatías en niveles cervicales de alto riesgo).

Fraccionamiento:

- 70-72 Gy (2,0 Gy por fracción, diariamente de lunes a viernes) durante 7-7,5 semanas. (En dosis mayores de 70 Gy, algunos autores consideran que el fraccionamiento debe modificarse ligeramente, por ejemplo: <2,0 Gy por fracción al menos durante una parte del tratamiento para disminuir la toxicidad)<sup>68</sup>.
- 66-70 Gy (2,0 por fracción, 6 fracciones por semana).
- Radioterapia concomitante con estímulo de aceleración: 72 Gy/6 semanas (1,8Gy/fracción, campo amplio; 1,5 Gy estímulo de segunda fracción diaria durante los últimos 12 días de tratamiento).
- Hiperfraccionamiento: 81.6 Gy/7 semanas (1,2 Gy/fracción, dos veces al día).
- Fraccionamiento modificado: dosis total > 70 Gy y duración de tratamiento < 7 semanas.
- *Riesgo intermedio y bajo*: sospecha de diseminación subclínica: de 44 Gy (2,0 Gy/fracción) a 60 Gy (1,6 Gy/fracción). (Sugieren 44-54 Gy en radioterapia conformal tridimensional y 54-60 Gy en radioterapia de intensidad modulada, debido a la señalización de dosis).

La radioterapia postoperatoria se administrará, preferiblemente, antes de pasadas 6 semanas de la cirugía. Planning target volume:

- *Alto riesgo*: rasgos adversos como márgenes afectos: 60-66 Gy (2.0 Gy/fracción, diariamente de lunes a viernes) en 6-6,5 semanas.
- *Riesgo intermedio y bajo*: sospecha de diseminación subclínica: de 44 Gy (2,0 Gy/fracción) a 60 Gy (1,6 Gy/fracción).

Quimiorradioterapia postoperatoria: se recomienda la administración de un único agente (cisplatino) a 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas<sup>68, 69</sup>.

## **DEFINICIÓN DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN**

---

## DEFINICIÓN DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Metaanálisis recientes realizados por Pignon<sup>70</sup> evidencian que la adición de la quimioterapia al tratamiento multimodal ha mejorado la supervivencia, objetivándose un beneficio en la misma al administrarse quimioterapia y radioterapia concomitantes (mejora un 6.5% la supervivencia a 5 años). Evaluando la mejora de la supervivencia administrándose quimioterapia en cualquier momento del tratamiento, se observa un aumento global de 4.5%. Se observa una supervivencia mayor si la quimioterapia utiliza compuestos de platino. Evaluando la supervivencia global, existe un aumento del 4% frente a los tratamientos sin quimioterapia. El beneficio es menor en pacientes más mayores, probablemente porque se evidencia también que el porcentaje de fallecimientos no debidos al tumor primario aumenta con la edad<sup>70</sup>.

Según el metaanálisis del mismo autor de 2011<sup>71</sup>, el 88% de los tumores se presentan en estadio III-IV. Pese a la batería de tratamientos de los que se dispone para el manejo terapéutico del cáncer avanzado de cabeza y cuello, la supervivencia global de los pacientes que se presentan en estadio avanzado a cinco años es menor de un tercio, si excluimos la laringe, que presenta una mayor supervivencia. Dependiendo de la localización del tumor primario, la supervivencia a 5 años es la siguiente:

- Cavidad oral: 36.4%
- Orofaringe: 32.7%
- Hipofaringe: 29.7%
- Laringe: 47%.

Los factores de buen pronóstico encontrados en dicho estudio<sup>71</sup> son: tumores bien diferenciados, localización en laringe y, en menor medida en orofaringe, sexo femenino, pacientes jóvenes, estadio precoz (aunque estos pacientes se han excluido en el análisis de los resultados de supervivencia de dicho metaanálisis) y buen estado general (Performance Status 0-1).

Pese a todos los avances realizados en el campo de la cirugía y la oncología en los últimos años, la supervivencia de los pacientes que se presentan en un estadio localmente avanzado en el momento del diagnóstico (estadio III-IV) es del 30% y la supervivencia en los últimos 20 años apenas se ha incrementado en estos estadios<sup>12</sup>. Los recientes estudios publicados en Estados Unidos y el Norte de Europa utilizando la quimioterapia intraarterial y la radioterapia concomitante en los pacientes en estadio III-IV han obtenido resultados satisfactorios y prometedores en estos tumores. Por ello, en el Hospital Gregorio Marañón se inició el tratamiento de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello en estadio localmente avanzado, irresecables en su mayor parte, mediante quimioterapia intraarterial y radioterapia concomitante pretendiendo evaluar, principalmente, la respuesta al tratamiento y la supervivencia.



## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

---



## **HIPÓTESIS**

La quimioterapia intraarterial y radioterapia concomitante es una alternativa de tratamiento eficaz y predecible en el cáncer de cabeza y cuello en estadio avanzado inoperable.

## **OBJETIVOS**

1. Determinar supervivencia global y específica de los pacientes tratados mediante este esquema de tratamiento.
2. Examinar las tasas de control locorregional de la enfermedad y la incidencia de metástasis a distancia.
3. Conocer las causas del fallecimiento de estos pacientes.
4. Encontrar los factores que se asocian a buen o mal pronóstico de este estudio.
5. Examinar los distintos grados de toxicidad aguda y crónica y conocer su repercusión en la calidad de vida.
6. Definir las indicaciones del tratamiento de quimioterapia intraarterial y radioterapia concomitante enunciar un protocolo de tratamiento.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

---

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Presentamos la experiencia de los Servicios de Cirugía Oral y Maxilofacial, Oncología Radioterápica y Neurorradiología Intervencionista del Hospital General Universitario Gregorio Marañón en el tratamiento de pacientes con cáncer de cabeza y cuello en estadio avanzado. Se han incluido los pacientes tratados con diagnósticos realizados desde octubre del año 2000 a enero de 2016. Por tanto, un periodo de 15 años. Presentamos 48 pacientes con cáncer de cabeza y cuello en estadio avanzado.

Los datos han sido recogidos de forma prospectiva desde la inclusión en el estudio y se han ido completando desde el momento del diagnóstico a la fecha del fallecimiento o de la última revisión. Son recogidos por los miembros de los Servicios involucrados en su seguimiento (Cirugía Maxilofacial, Oncología Radioterápica y Neurorradiología), manejando únicamente los números de historias clínicas para mantener la confidencialidad. Las variables estudiadas son sexo, edad, localización del tumor primario, extensión, tipo histológico, grado de agresividad, método diagnóstico, TNM clínico, TNM radiológico y TNM definitivo, estadio tumoral, tamaño del tumor, lateralidad, fecha del diagnóstico, fecha de inicio de la radioterapia y la quimioterapia, tipo de respuesta, si precisa cirugía de rescate y cuál, aparición de recaída, aparición de segundos tumores primarios, causas de muerte, efectos secundarios y toxicidad del tratamiento, interrupción del tratamiento, duración de la respuesta, fecha última revisión y tiempo de seguimiento.

## **SELECCIÓN DE PACIENTES**

Para la selección de pacientes, se enuncian una serie de criterios de inclusión y de exclusión basándonos en la bibliografía revisada sobre este tema.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes portadores de un carcinoma en estadio avanzado (III-IV) de cabeza y cuello, no tratado previamente.
- No existencia de metástasis a distancia.
- Función renal adecuada, con aclaramiento de creatinina superior a 50 ml/min.
- Adecuada función hematológica, con fórmula hemática dentro de los límites de la normalidad.
- Estado general aceptable (Karnofsky Status igual o superior a 60).
- Paciente mayor de edad, con buen estado psicológico que le permita comprender el tratamiento y firmar un consentimiento informado.
- No haber padecido ningún otro proceso oncológico , en cualquier otra localización en los últimos 5 años, excepto carcinomas basocelulares cutáneos.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Carcinomas de cabeza y cuello en estadios iniciales (I y II).
- Pacientes tratados previamente con quimioterapia o con radioterapia y/o cirugía.
- Mal estado general (Karnofsky Status inferior a 60).
- Paciente menor de edad.

- Paciente con función cognitiva o estado psicológico que no le permitan comprender el consentimiento informado.
- Paciente embarazada.
- Evidencia de metástasis a distancia.
- Función renal alterada, con aclaramiento de creatinina igual o inferior a 50 ml/min.
- Alteraciones importantes en la fórmula hematológica.

Todos los pacientes son estudiados desde el punto de vista locorregional, para estadiaje de la enfermedad. La extensión de la enfermedad se define mediante el examen físico, evaluación endoscópica y con estudios de imagen (tomografía computerizada y/o resonancia magnética).

Se realizan las pruebas complementarias necesarias para confirmar que no existen metástasis a distancia (generalmente una tomografía computerizada de cuerpo completo).

Es necesario realizar una arteriografía carotídea transfemoral para conocer la distribución vascular de las ramas carotídeas y para descartar cualquier alteración en el árbol vascular. En esta arteriografía se localiza la arteria nutricia del tumor o en su caso las arterias, si el tumor cruza la línea media. Mediante esta prueba se realiza un mapa de la lesión para programar la infusión intraarterial.

Es conveniente hacer un pequeño recuerdo anatómico de la vascularización de la cabeza y el cuello, ya que ésta determina el tratamiento.

## QUIMIOTERAPIA INTRAARTERIAL

La administración de quimioterapia intraarterial requiere una hidratación previa y unas pruebas para valorar función renal y hematológica. El protocolo seguido en nuestro hospital incluye los siguientes pasos.

- El día previo a la administración, el paciente ingresa en planta y se realiza un hemograma y una bioquímica con iones y magnesio para confirmar que la función hematológica y renal es adecuada para poder administrar el tratamiento. A partir de las 12 de la noche, el paciente permanece en ayunas.
- Desde las 21 horas del día previo al ciclo de la quimioterapia intraarterial hasta las 9 horas del mismo día del ciclo, se administra suero glucosado al 5% alternando con suero fisiológico al 0.9% 3000 cc en 12 horas. Se administra en cada 500 cc de suero, 5 mEq de cloruro potásico (ClK). Se administra además 1 ampolla de 2 g de sulfato magnésico en el primer suero y un antiemético (Granisetron) 1 ampolla en el último suero.
- El neurorradiólogo intervencionista y el oncólogo mediante una angiografía transfemoral bajo anestesia general localizan la arteria nutricia del tumor y realizan la infusión de Cisplatino a una dosis de 150 mg por metro cuadrado, disuelto en 400 ml de suero fisiológico al 0.9%, que se administra en un espacio corto de tiempo de entre 3 y 5 minutos.
- Simultáneamente por vía intravenosa, el paciente recibe Tiosulfato sódico a dosis de 9 g por metro cuadrado disuelto en 300 ml de agua bidestilada durante 20 minutos, seguido de 12g/m<sup>2</sup> en infusión continua durante 6 horas tras la finalización de la administración de quimioterapia intraarterial.
- Tras el tratamiento, se administran 250 ml de manitol al 20% intravenoso.

- El paciente debe permanecer inmovilizado en cama durante las siguientes 24 horas a la administración.
- Es preciso realizar un control de diuresis cada 1-2 horas para vigilar la función renal.

El inyectar simultáneamente el cisplatino vía intraarterial y el tiosulfato por vía intravenosa permite que la masa tumoral reciba la dosis completa de cisplatino antes que el agente neutralizante y que los órganos, especialmente riñón, hígado y médula ósea, reciban el agente neutralizante antes que el cisplatino. En los casos en los que existe una gran masa cervical, puede dividirse la dosis total de cisplatino y administrar parte de la misma también en la arteria tiroidea inferior, con objeto de actuar sobre el tumor primario y los nódulos cervicales. El cálculo de la dosis se hará proporcional según el volumen de la masa tumoral primaria y la masa cervical.

Los ciclos de quimioterapia son tres y se realizan los días 1, 8 y 15 del tratamiento. En casos excepcionales, se puede dar un cuarto ciclo de quimioterapia.

## **RADIOTERAPIA LOCORREGIONAL**

Todos los pacientes comienzan el tratamiento radioterápico el día 1, simultáneamente con el primer ciclo de quimioterapia. Se realiza radioterapia hiperfraccionada, administrando 1.2 Gy en cada sesión, dos veces al día, separando ambas administraciones por 6 horas. Se realiza 5 días a la semana durante 5 semanas, para administrar una dosis total de 60 Gy sobre el tumor primario y la enfermedad cervical. Se realiza la protección necesaria para que la dosis máxima que reciba la médula cervical sea 40 Gy. Al comienzo de la 6ª semana, el campo de irradiación se

reduce a la enfermedad primitiva, hasta administrar en esa zona un total de 75 Gy.

## **CIRUGÍA**

Tres meses después de finalizar la radioterapia, se realiza un PET-TAC a todos los pacientes y aquellos que no han obtenido una remisión completa y existe evidencia de permanencia tumoral a nivel local y/o regional, serían intervenidos. Se llevaría a cabo una cirugía de rescate local y/o regional, dependiendo de la localización de la persistencia tumoral.

Para incluir a los pacientes en el grupo de remisión completa es necesario, tanto a nivel de localización primaria como cervical, ausencia de enfermedad clínica y en PET-TAC, con comprobación histológica mediante biopsias en casos dudosos (fundamentalmente en casos de persistencia local).

Si en alguno de los pacientes incluidos en el grupo de remisión completa se observase, en las revisiones sucesivas, signos de recidiva locorregional, sería intervenido con criterio radical de cirugía de rescate.

Si en las revisiones se observase la aparición de metástasis a distancia, se suspendería la quimioterapia intraarterial y se instauraría un nuevo tratamiento de quimioterapia intravenosa de erbitax (cetuximab) y taxol.

## **TOXICIDAD**

Todos los signos y síntomas adversos, independientemente de su gravedad o relación causal, se anota adecuadamente. Se documenta el inicio del acontecimiento



adverso, los tiempos de resolución, la gravedad del mismo y la relación con el agente en el estudio. Lo esperable, basándonos en la bibliografía y en nuestra propia experiencia, es obtener una toxicidad media-alta que afectará a diferentes órganos y sistemas. Se espera que en un porcentaje elevado de casos esta toxicidad no suponga la interrupción del tratamiento y sea controlable con medidas de soporte y tratamiento sintomático<sup>72-74</sup>.

## **TOXICIDAD AGUDA**

### **1)MUCOSITIS**

Es esperable tener en nuestro estudio casos de mucositis grave (grado 3 y algunos grado 4), ya que la radioterapia hiperfraccionada favorece la aparición de mucositis<sup>75</sup>.

### **2)TOXICIDAD CUTÁNEA**

Se espera una toxicidad cutánea de grado 2. Si fuera mayor, podría obligarnos a diferir el tratamiento con el perjuicio que supondría para el paciente. La toxicidad cutánea grado 3 viene representada por una erupción cutánea importante o descamación, con uno de los siguientes criterios:

- Erupción/descamación con confluencia
- Erupción/descamación con dolor intenso que precise tratamiento con opiáceos
- Erupción/descamación con erosión de la piel
- Erupción vesicular o papular, macular o eritrodermia generalizada.

### **3)TOXICIDAD GASTROINTESTINAL**

Se prevén náuseas y probablemente vómitos de mediana intensidad. No es

esperable la aparición de hemorragias digestivas que obliguen a suspender el tratamiento.

#### 4)TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

Efectos secundarios importantes se manifestarán como neutropenia profunda y neutropenia febril. En artículos revisados de otros centro con protocolo de quimioterapia intraarterial y radioterapia, se han descrito cuadros de alteración hematológica grado IV que obligaron a suspender el tratamiento.

#### 5)TOXICIDAD NEUROLÓGICA

Se han descrito casos aislados en la literatura de isquemia transitoria y, mucho más infrecuentes, de accidente cerebrovascular más severo. Estos eventos obligarían a suspender el tratamiento.

#### 6)TOXICIDAD NEFROLÓGICA

Es muy importante monitorizar la función renal después de la administración del ciclo que quimioterapia intraarterial, para comprobar que el aclaramiento de creatinina se mantiene por encima de 60 ml/min. Si se desciende por debajo de dicho nivel, puede administrarse Amifostina a dosis de 740 mgM2 intravenosa para recuperar la función renal y poder continuar el tratamiento.

#### 7)TOXICIDAD VASCULAR

Se han descrito casos aislados de trombosis venosa profunda y algún caso esporádico de tromboembolismo pulmonar.

#### 8)REACCIÓN ANAFILÁCTICA

Una reacción anafiláctica de grado IV sería una situación grave que requiere una actuación rápida, independientemente de obligarnos a suspender de forma inmediata el tratamiento. Dicha reacción podría aparecer en forma de

obstrucción respiratoria, dificultad para el habla, disfagia, náuseas, diarrea, manifestaciones cutáneas como urticaria o prurito, complicados con hipotensión y desaturación de oxígeno. Esta situación emergente requiere tratamiento inmediato con drogas vasoactivas, broncodilatadores, corticoides e hidratación.

### **TOXICIDAD CRÓNICA**

Si excluimos a los pacientes a los que la severidad de la toxicidad aguda nos obliga a suspender el tratamiento, los cuadros tóxicos agudos no suelen desencadenar una severidad crónica. La toxicidad que puede aparecer a largo plazo se manifiesta como:<sup>72, 73</sup>

- 1)XEROSTOMÍA: es una secuela crónica habitual tras el tratamiento de pacientes oncológicos de cabeza y cuello con quimiorradioterapia, por lo que es esperable que aparezca en nuestro protocolo, más aún en el caso de utilizar radioterapia hiperfraccionada.<sup>76</sup>
- 2)FIBROSIS CERVICAL: es esperable un porcentaje significativo dado que se pretende un control regional de la enfermedad y la dosis de radioterapia se eleva a 70 Gy. Esta fibrosis será probablemente mayor en los pacientes que son tratados con cirugía cervical postrradioterapia.
- 3)OSTEORRADIONECROSIS: en un pequeño porcentaje podría producirse osteorradionecrosis mandibular y/o maxilar que podría precisar tratamiento.<sup>77</sup>

### **EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA**

Las evaluación se realizan durante el tratamiento y al finalizar el mismo.

Las primeras evaluaciones que se realizan durante el tratamiento irán dirigidas a observar la tolerancia al mismo y consisten en exploración física, análisis hematológico y bioquímico y evaluación de efectos adversos. Al comienzo del tercer ciclo de quimioterapia podemos empezar a evaluar la respuesta inicial de la enfermedad al tratamiento.

Las evaluaciones después del tratamiento se realizarán a las 4 y 8 semanas de haber completado la radioterapia. La evaluación incluirá: exploración física, perfiles bioquímicos y hematológicos y valoración de los acontecimientos adversos. La evaluación de la respuesta locorregional del tumor al tratamiento se realiza a los 3 meses de finalizado el tratamiento mediante una prueba de imagen, habitualmente mediante PET-TAC, además de una exploración física exhaustiva y, si fuese necesario, mediante la toma de múltiples biopsias del lugar del tumor primario o de la región cervical. Para valorar el resultado obtenido, lo clasificaremos de la siguiente manera:

- Respuesta completa (RC): en los casos en que se produjese una desaparición completa de toda evidencia clínica y radiológica de enfermedad. Además es preciso comprobar que no existen metástasis a distancia.
- Respuesta parcial (RP): definiremos como respuesta parcial la disminución del 50% en el diámetro máximo del tumor primario y de los nódulos cervicales y que sea estable en el tiempo durante al menos 4 semanas. No deberán existir metástasis a distancia.
- Enfermedad estable (EE): serán los casos en los que no existen cambios en las lesiones que no puedan clasificarse como progresión ni como respuesta. No deben evidenciarse nuevas lesiones ni

metástasis a distancia.

- Progresión de la enfermedad (PE): concluiremos que el tratamiento, no sólo no ha tenido ningún efecto, si no que la enfermedad a avanzado en su evolución durante el mismo cuando:

- Haya un aumento del diámetro mayor del tumor primario.
- Haya aumentado el tamaño de los nódulos cervicales.
- Aparezcan metástasis a distancia.

Si los pacientes presentasen progresión de la enfermedad, incluyendo o no metástasis a distancia, se finalizará el tratamiento intraarterial y se iniciará un protocolo de quimioterapia intravenosa con agentes no-platinos, habitualmente cetuximab y taxol.

Durante el primer año post-tratamiento, los pacientes se revisarán cada dos meses. En el segundo año cada 3 meses y del tercero al quinto cada 6 meses. A partir del quinto año, la revisión se hará anualmente. Estas revisiones se llevan a cabo tanto por el Servicio de Oncología Radioterápica como por el Servicio de Cirugía Maxilofacial de forma simultánea.

En estas evaluaciones a los pacientes se les practicará una anamnesis detallada, exploración física, estudios de imagen dos veces al año durante los tres primeros años y anualmente en los siguientes.

La evaluación de la calidad de vida se realiza de acuerdo la preservación de la función, la estética y los efectos secundarios crónicos que tuvieran los pacientes.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Se deberá informar de forma detallada al paciente de la enfermedad que padece, de las terapias convencionales de tratamiento de la misma y de los resultados actuales de supervivencia y calidad de vida. Posteriormente se le deberá explicar el protocolo de tratamiento así como los efectos tóxicos agudos y crónicos esperables. Tras esta información personalizada, el paciente debe expresar su consentimiento por escrito al tratamiento, aceptando los riesgos y las posibles complicaciones.

Este protocolo ha sido aprobado por el Comité de Ética del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se trata de un estudio observacional analítico y se generó una base de datos ad hoc para la presente tesis.

Se ha utilizado para el análisis estadístico el programa SPSS IBM Statistics y EPIDAT. Se ha tomado como valor estadísticamente significativo  $p < 0,05$ .

Se describen las variables que se incluyen en la base de datos y las categorías de cada una en la tabla 1 (ver anexo 2).

La variable numérica tamaño del tumor está expresada en centímetro cúbicos. Las unidades de las variables de tiempos de seguimiento son meses.

Las variables sobre parámetros clínicos (Mucositis, Faringitis, Laringitis, Dermatitis, Leucopenia, Neutropenia, Trombopenia, Anemia y Xerostomía) van de 0 a 4 en función de la gravedad de las mismas.

Se calculó el tiempo de seguimiento en meses con las variables de fechas que registramos en la base calculando la diferencia de días entre la fecha de *exitus* o última revisión con la fecha de diagnóstico y dividiéndola por 30,4375 (365,25/12). Se conservan los decimales de esta variable calculada por ser más exactos.

Se transformaron las variables en función de las comparaciones que queríamos realizar en tiempos de supervivencia en variables dicotómicas para evitar tantas categorías con un tamaño de muestra no muy elevado.

A continuación especificamos como se transformaron las variables reagrupando las categorías en dicotómicas (excepto respuesta que fue en tres categorías):

- a) Agrupamos las variables: Localización 1º, Extensión 1º, Extensión 2º, Localización global, Localización 1º RX, Extensión 1º RX y Extensión 2º RX, preferiblemente en dos categorías dado el pequeño tamaño de la muestra, si queremos después calcular la supervivencia comparada para estas variables. Se agruparon de la siguiente manera Localización 1º, Localización global y Localización 1º RX: cavidad oral frente a resto; Extensión 1º, Extensión 2º, Extensión 1º RX y Extensión 2º RX: no extensión + cavidad oral frente a resto.
- b) La variable Grado la agrupamos: 0 + 1 vs 2 + 3.
- c) También agrupamos las variables: T clínico, N clínico, N drcho, N izqdo, T RX, N RX, N drcho RX, N izqdo RX, T definitiva, N definitivo, N drcho def, N izqdo def; por el motivo expuesto anteriormente. Por ejemplo: T clínico, T RX y T

definitiva, como: T1 + T2 + T3 frente a T4a + T4b; y N clínico, N drcho, N izqdo, N RX, N drcho RX, N izqdo RX, N definitivo, N drcho def y N izqdo def, como: 0 frente a 1 + 2a + 2b + 2c + 3.

- d) Agrupamos la variable Método de evaluación (TAC, RMN y PET) ya que sólo hay un paciente evaluado con PET, lo analizamos considerando que PET nos equivale a TAC.
- e) También agrupamos la variable “cirugía de rescate”, de la siguiente manera: cirugía no necesaria vs cirugía necesaria (posible + no posible).
- f) La variable respuesta también la agrupamos en dos categorías: respuesta completa vs Parcial + No cambios + Progresión; y en tres categorías: Completa vs Parcial vs Resto (no cambios + progresión).
- g) También agrupamos la variable “Respuesta a la cirugía” en: remisión completa frente a resto.
- h) La variable “Situación” se agrupa: Sin enfermedad frente a resto.
- i) Las variables sobre parámetros clínicos antes mencionadas, también se agrupan en dos categorías: Mucositis, Faringitis, Leucopenia, Neutropenia y Trombopenia: grados 0+1+2 frente a grados 3+4; Laringitis: 0 frente a 1 + 2, Dermatitis 0 + 1 frente a 2 + 3; Anemia y Xerostomía: 0 + 1 + 2 frente a 3.

### *Análisis estadístico descriptivo*

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en la base de datos. Este análisis nos permitirá controlar la presencia de posibles errores en la fase



de introducción de los datos, es decir, detectaremos con él valores fuera de rango, o la presencia de valores perdidos.

Este análisis inicial también nos proporcionará una idea de la forma que tienen los datos: su posible distribución de probabilidad con sus parámetros de centralización: media, mediana y moda; así como sus parámetros de dispersión: varianza, desviación típica, etc.

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media y su desviación estándar (DE) y las variables que no siguen una distribución normal se expresan con mediana y rango intercuartílico (RIC).

Se representan gráficamente las variables cualitativas mediante gráficos de barras o histogramas cuando estas tienen tres o más categorías y las variables cuantitativas mediante histogramas con o sin curva de normalidad.

#### *Análisis estadístico de la concordancia (estudio de pruebas diagnósticas)*

Se realizó un análisis de concordancia entre los diferentes estadios (T y N) de los tumores realizados a los pacientes. Se calculó las concordancias entre T clínico, T radiológico y T definitivo. T clínico frente a T radiológico, T clínico frente a T definitivo y T radiológico frente a T definitivo. Así como las concordancias entre N clínico, N radiológico y N definitivo. N clínico frente a N radiológico, N clínico frente a N

definitivo y N radiológico frente a N definitivo. Interesan sobre todo las comparaciones con T y N definitivos: clínico frente a radiológico y clínico frente a definitivo.

Para la realización del análisis de la concordancia dos observaciones/observadores se puede calcular el índice kappa convencional o ponderado. Este puede tener ponderaciones diferentes: lineal, pesos cuadráticos, etc. La más comúnmente empleada es la ponderación por pesos cuadráticos. De esta manera se calcula un índice kappa ponderado según proximidad de las discrepancias.

Se estudió la concordancia mediante el cálculo del índice kappa convencional y ponderado mediante pesos cuadráticos. Dichos índices pueden tomar valor -1, cuando existe una discordancia sistemática, y 1, cuando existe concordancia sistemática. La máxima concordancia posible corresponde a  $\kappa = 1$ . El valor  $\kappa = 0$  se obtiene cuando la concordancia observada es precisamente la que se espera a causa exclusivamente del azar. Si la concordancia es mayor que la esperada simplemente a causa del azar,  $\kappa > 0$ , mientras que si es menor,  $\kappa < 0$ <sup>78</sup>.

A la hora de interpretar el valor de  $\kappa$  es útil disponer de una escala como la siguiente, a pesar de su arbitrariedad. La clasificación para interpretar los valores del índice kappa es la siguiente:  $>0,8$  excelente, 0,61-0,8 bueno 0,41-0,6 moderado 0,21-0,4 bajo y  $<0,21$  pobre (ver Tabla 1)<sup>78</sup>.

Tabla 1. Valoración del Índice Kappa

Valor de k	Fuerza de la concordancia
< 0.20	Pobre
0.21 – 0.40	Débil
0.41 – 0.60	Moderada
0.61 – 0.80	Buena
0.81 – 1.00	Muy buena

### *Análisis estadístico de la supervivencia*

Se realizó análisis de supervivencia según el método de Kaplan Meyer para obtener una descripción general de la supervivencia de todos los pacientes incluidos en el estudio.

Los datos proporcionados por los estudios clínicos se expresan en múltiples ocasiones en términos de supervivencia. Esta medida no queda limitada a los términos de vida o muerte, sino a situaciones en la que se mide el tiempo que transcurre hasta que sucede un evento de interés, como puede ser tiempo de recurrencia, tiempo que dura la eficacia de una intervención, tiempo de un aprendizaje determinado, etc. Por tanto, la supervivencia es una medida de tiempo a una respuesta, fallo, muerte, recaída o desarrollo de una determinada enfermedad o evento. El término supervivencia se debe a que en las primeras aplicaciones de este método de análisis se utilizaba como evento la muerte de un paciente. En las enfermedades crónicas, tales como el cáncer, la supervivencia se mide como una probabilidad de permanecer vivo durante una determinada cantidad de tiempo. La supervivencia al año o a los 5 años

son a menudo expresadas como indicadores de la severidad de una enfermedad y como pronóstico. Típicamente, el pronóstico del cáncer se valora determinando el porcentaje de pacientes que sobrevive al menos cinco años después del diagnóstico. Conocido también como del “límite del producto”. La característica distintiva del análisis con este método es que la proporción acumulada que sobrevive se calcula para el tiempo de supervivencia individual de cada paciente y no se agrupan los tiempos de supervivencia en intervalos. Por esta razón es especialmente útil para estudios que utilizan un número pequeño de pacientes. El método de Kaplan-Meier se utiliza cuando la muestra es menor de 30 y también para muestras mayores de 30 en las que se conocen los tiempos individuales de los censurados y no censurados. El método de Kaplan-Meier incorpora la idea del tiempo en el que ocurren los eventos. La validez de este método descansa en dos suposiciones: 1. Las personas que se retiran del estudio tienen un destino parecido a las que quedan. 2. El periodo de tiempo durante el cual una persona entra en el estudio no tiene efecto independiente en la respuesta<sup>79-82</sup>.

Para comparar si las diferencias observadas en dos curvas de supervivencia pueden ser explicadas o no por el azar, debemos realizar un test estadístico. Si no hubiese observaciones censuradas la prueba no paramétrica de suma de rangos de Wilcoxon podría ser apropiada para comparar dos muestras independientes. Como la mayoría de las veces hay datos censurados debemos utilizar otras técnicas. La prueba de la t de Student para datos independientes comparando la supervivencia en uno y otro grupo tampoco es apropiada, pues los tiempos de supervivencia no presentan una distribución normal. Hay diversas pruebas para comparar distribuciones de supervivencia. Aquí señalaremos la prueba de logaritmo del rango (“log rank”). Para

realizar esta prueba, existen a su vez diversos métodos. Esta prueba compara en esencia el número de eventos (muertes, fracasos) en cada grupo con el número de fracasos que podría esperarse de las pérdidas en los grupos combinados. Se emplea la prueba del chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) para analizar las pérdidas observadas y esperadas. Para el cálculo se disponen los datos de tal forma que se objete en cada grupo y en cada mes (años, etc.) los pacientes en riesgo y los eventos presentados.

Se destaca la comparación de la supervivencia de varios grupos atendiendo a distintos factores que los diferencian, así como también se enuncian algunas de las pruebas estadísticas que nos posibilitan la comparación, como son la prueba log rank y la Breslow, como alternativa de esta cuando se evidencia una divergencia del azar proporcional, es decir, cuando las curvas de supervivencia se cruzan. Si las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier se cruzan, entonces esto evidencia una divergencia del azar proporcional, por lo que la prueba log-rank no puede utilizarse; 6,12 (en este caso se utilizan otras pruebas tales como la Breslow, también llamada prueba de Gehan o de Wilcoxon generalizado). Una prueba intermedia entre la log-rank y la Breslow es la Tarone-Ware<sup>79-82</sup>.

La diferencia entre los tests de Log Rank y de Breslow, es que Breslow no da la misma importancia a toda la curva, asigna un mayor peso al principio (que hay más sujetos) que al final, y el Log Rank que asigna igual peso a todos los momentos de la curva. Es preferible el valor obtenido por el test de Breslow. Lo ideal es compararlos y analizar si difieren cual es la causa.

Se estimaron las funciones de supervivencia por el método de Kaplan-Meier para cada una de las variables independientes para el estudio de los eventos mortalidad global, mortalidad específica por carcinoma primario y recidiva. Se presentan las gráficas de las curvas estimadas y la mediana de la distribución junto a su intervalo de confianza. La comparación de las funciones de supervivencia de los distintos subgrupos se realizó mediante el test exacto de Breslow. Consiste en comparar el número de eventos observados en cada uno de los subgrupos con el número de eventos esperados en el caso de que la distribución de la variable dependiente fuera la misma en todas las categorías (hipótesis nula).



## **RESULTADOS**

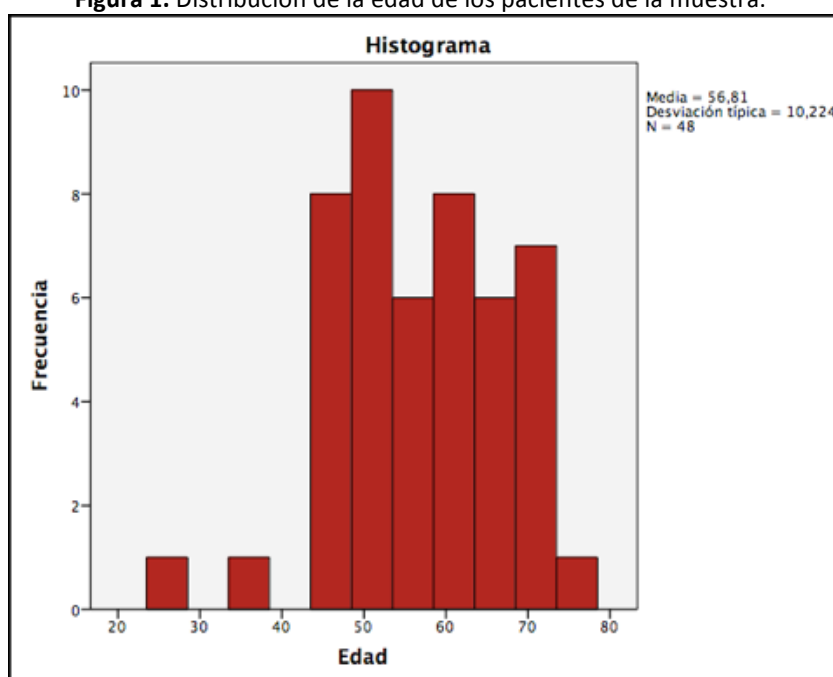
---



## ANÁLISIS DESCRIPTIVO

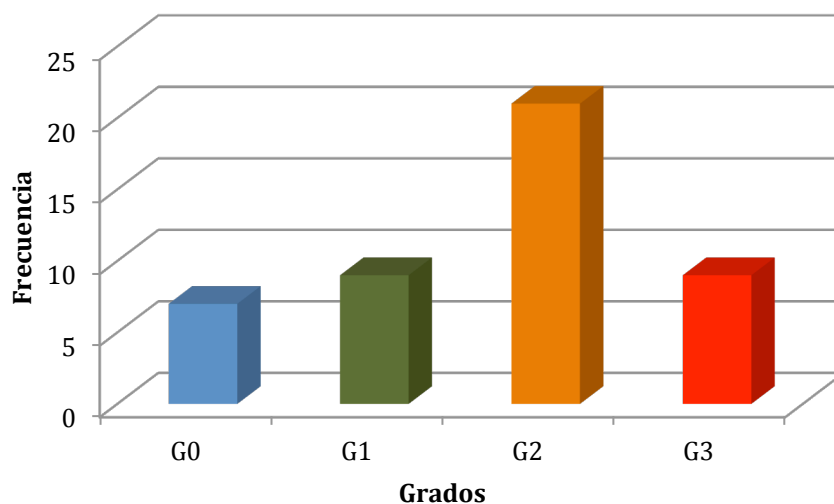
Hemos incluido en el estudio 48 pacientes, el 72,9% eran varones (35 pacientes) y el 27,1% mujeres (13 pacientes), de edades comprendidas entre los 26 y los 74 años de edad en el momento del diagnóstico. La edad media de los pacientes de la muestra era de  $56,8 \pm 10,2$  años y la mediana de 57 años (Figura 1).

**Figura 1.** Distribución de la edad de los pacientes de la muestra.



El único subtipo histológico en los 48 pacientes es el carcinoma epidermoide. El grado de diferenciación 2 (moderado) es el más frecuente, encontrándose en el 43,8% de los casos (21 pacientes), seguidamente los grados 1 y 3 en un 18,8% de cada tipo (9 pacientes cada uno) (Figura 2) y por último, un 14,6% (7 pacientes) en grado 0. Existen 2 pacientes para los que no se dispone de este dato.

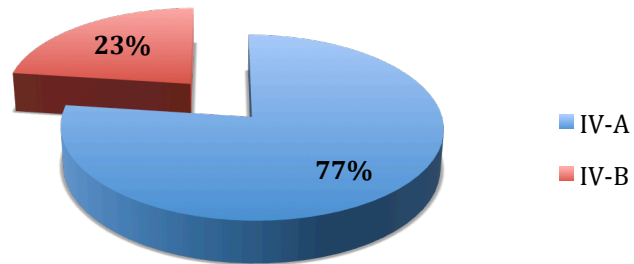
**Figura 2.** Distribución de los grados de diferenciación de las células del tumor.



El método diagnóstico más utilizado ha sido la tomografía computarizada, en un 77,1% (37 pacientes) y en el resto (11 pacientes, un 22,9%), se utilizó la resonancia magnética.

Respecto a la estadificación, según la clasificación de la AJCC, un 72,9% de los pacientes (37) se presentaron en un estadio IV-A y un 22,9% (11) se presentaron en un estadio IV-B (Figura 3). La distribución según la Clasificación de TNM era la que se muestra en las Tablas 3, 4 y 5. Se incluyen dos pacientes con T1 y dos pacientes con T2, que son estadio IV en este caso por la extensión regional cervical, siendo estos 4 pacientes N3.

**Figura 3.** Distribución de los estadios IV-A y IV-B en la muestra



**Tabla 3.** T definitivo de la muestra según la clasificación TNM

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
T-1	2	4,2	4,2	4,2
T-2	2	4,2	4,2	8,3
T-4a	24	50,0	50,0	58,3
T-4b	20	41,7	41,7	100,0
Total	48	100,0	100,0	

**Tabla 4.** N definitivo de la muestra según la clasificación TNM

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	19	39,6	39,6	39,6
1	5	10,4	10,4	50,0
2a	1	2,1	2,1	52,1
2b	8	16,7	16,7	68,8
2c	8	16,7	16,7	85,4
3	7	14,6	14,6	100,0
Total	48	100,0	100,0	

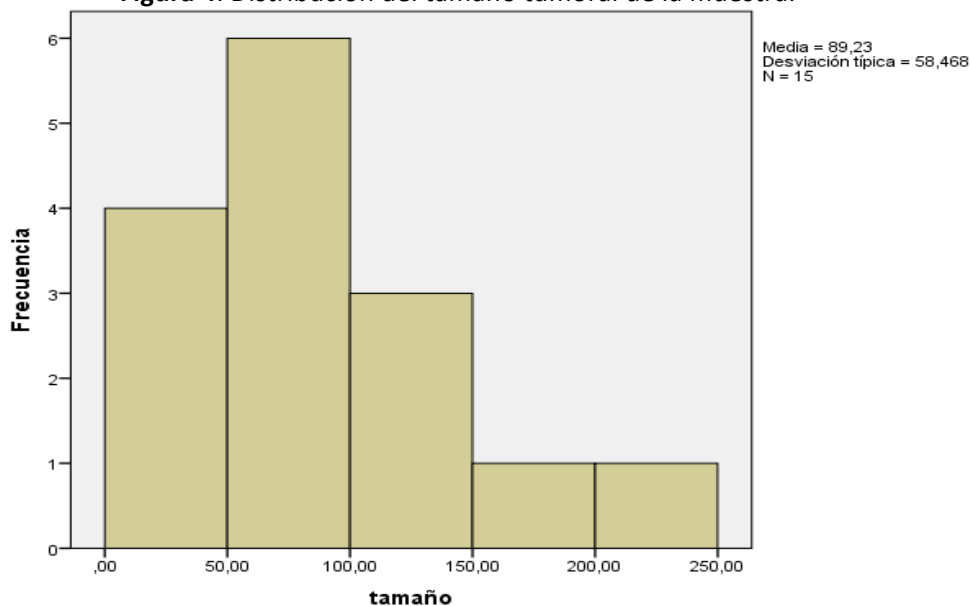
**Tabla 5.** Distribución TNM de los pacientes tratados.

		T definitiva					Total
		T1	T2	T3	T4a	T4b	
<b>N definitivo</b>	N0	0	0	0	12	7	19
	N1	0	0	0	1	4	5
	N2a	0	0	0	0	1	1
	N2b	0	0	0	2	6	8
	N2c	0	0	0	7	1	8
	N3	2	2	0	2	1	7
Total		2	2	0	24	20	48

Estadio I, Estadio II, Estadio III, Estadio IVA, Estadio IVB.

Todos los pacientes presentaban tumores con un volumen superior a 30 centímetros cúbicos, con una media de 89,2 cc y una mediana de 90,1. Se muestra el gráfico con la relación del tamaño tumoral en la Figura 4.

**Figura 4.** Distribución del tamaño tumoral de la muestra.

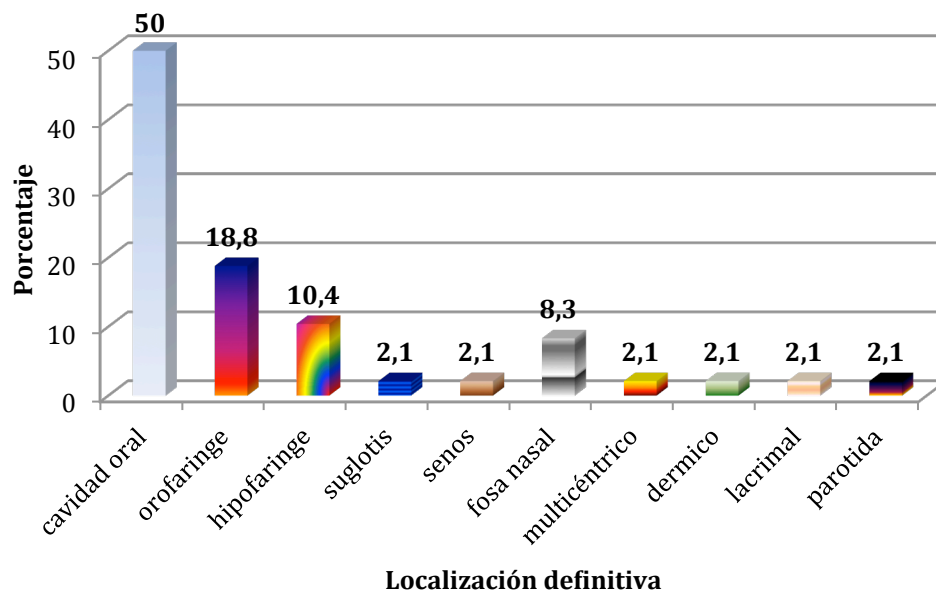


Respecto a la lateralidad del tumor, el 68,8% presentaban enfermedad tumoral que afectaba de forma unilateral (33 pacientes) mientras que el resto, un 29,2% ( 14 pacientes) presentaban enfermedad bilateral que cruzaba la línea media.

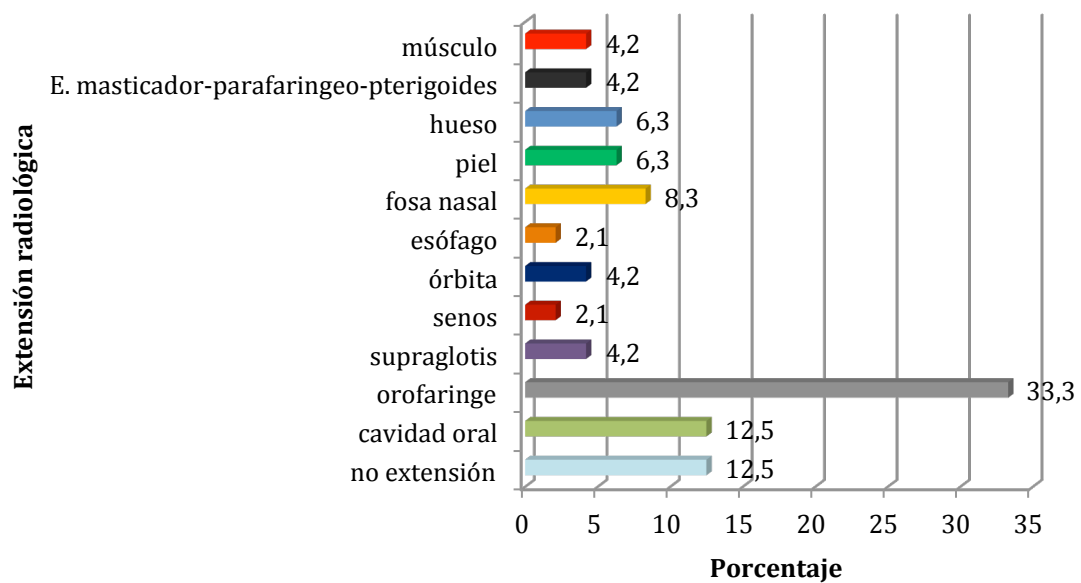
El 97,9% de los pacientes (47) presentaba enfermedad tumoral inoperable por irresecabilidad, mientras que un único paciente (2,1%) presentaba enfermedad en estadio IV-A que podría considerarse resecable pero el paciente no se sometió a cirugía (fue inoperable) por su situación basal, que elevaba el riesgo quirúrgico por encima de lo asumible. En este caso incluimos cuatro pacientes con T1 y T2 pero con afectación N3 cervical que los hace inoperables.

El 50% de los pacientes presentaban un tumor primario de cavidad oral (24 pacientes), el 18,8% presentaban un primario de orofaringe (9 pacientes), 10,4% de hipofaringe (5 pacientes), 8,3% de fosa nasal (4 pacientes) y el resto, 12,6% (6 pacientes), presentaban tumores primarios con origen en otras localizaciones (subglotis, senos paranasales, piel, lacrimal, parótida y multicéntrico) (Figura 5). Estos tumores se extendían y alcanzaban otras localizaciones, tal y como se muestra en la Figura 6.

**Figura 5.** Distribución de la localización de los tumores de la muestra.

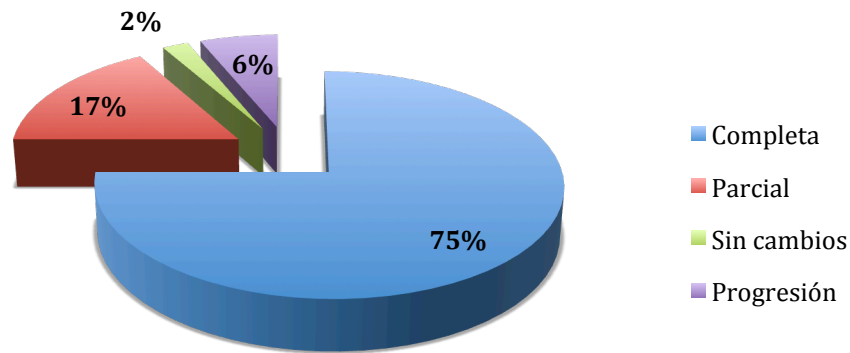


**Figura 6.** Distribución según la extensión radiológica del tumor.



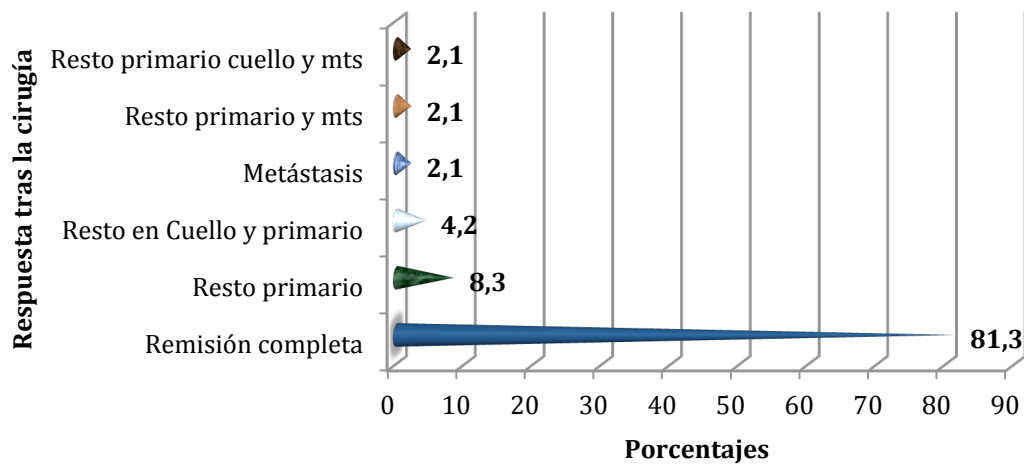
Se ha estudiado cómo responde el tumor al tratamiento, observando que el 75% de los pacientes presentan una respuesta completa (36 pacientes), el 16,7% presenta una respuesta parcial (8 pacientes), el 2,1% no presenta cambios con el tratamiento (1 paciente) y el 6,3% (3 pacientes) presentan progresión de la enfermedad pese al tratamiento (Figura 7).

**Figura 7.** Respuesta del tumor al tratamiento



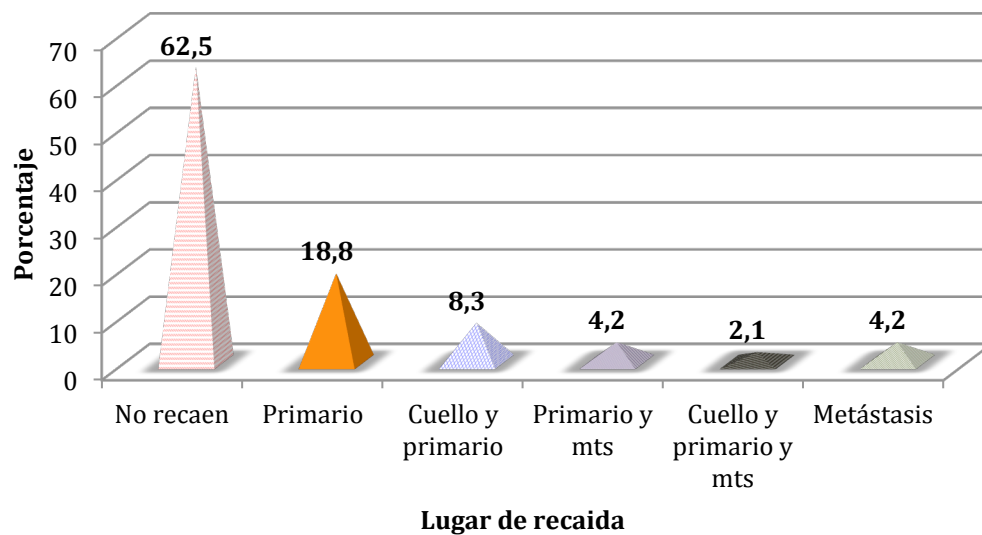
Al finalizar el tratamiento y realizar el PET de control, 14 pacientes presentan imágenes de captación que sugieren la presencia de un resto tumoral, ya sea a nivel local (10 pacientes, el 20,8%) o a nivel regional cervical (4 pacientes, 8,3%). De todos ellos, se someten a una intervención sólo 6 de ellos (12,5%) , en los que la cirugía es posible. Se realiza vaciamiento cervical de rescate en 4 pacientes y resección local incluyendo hemimandibulectomía + vaciamiento cervical en 2 pacientes. La anatomía patológica es positiva para resto tumoral en 4 de los pacientes operados, con márgenes oncológicos adecuados, y negativa en los otros dos. Por lo tanto, tras la Cirugía, la respuesta al tratamiento, dado que las resecciones fueron adecuadas, eliminando el resto tumoral, la evaluación de la respuesta tras la cirugía nos muestra una remisión completa en el 81,3% (39 pacientes), mientras que los pacientes restantes presentaron resto tumoral, cervical o local, aparición de metástasis o cualquiera de las combinaciones entre estos, que podemos observar en la Figura 8.

**Figura 8.** Respuesta tras la cirugía



Un total de 18 pacientes presentaron recaída tumoral a lo largo de todo el seguimiento (incluyendo los clasificados como persistencia), lo que supone un 62,5%, frente a un 37,5% que presentan recaída según los apartados descritos en la Figura 9.

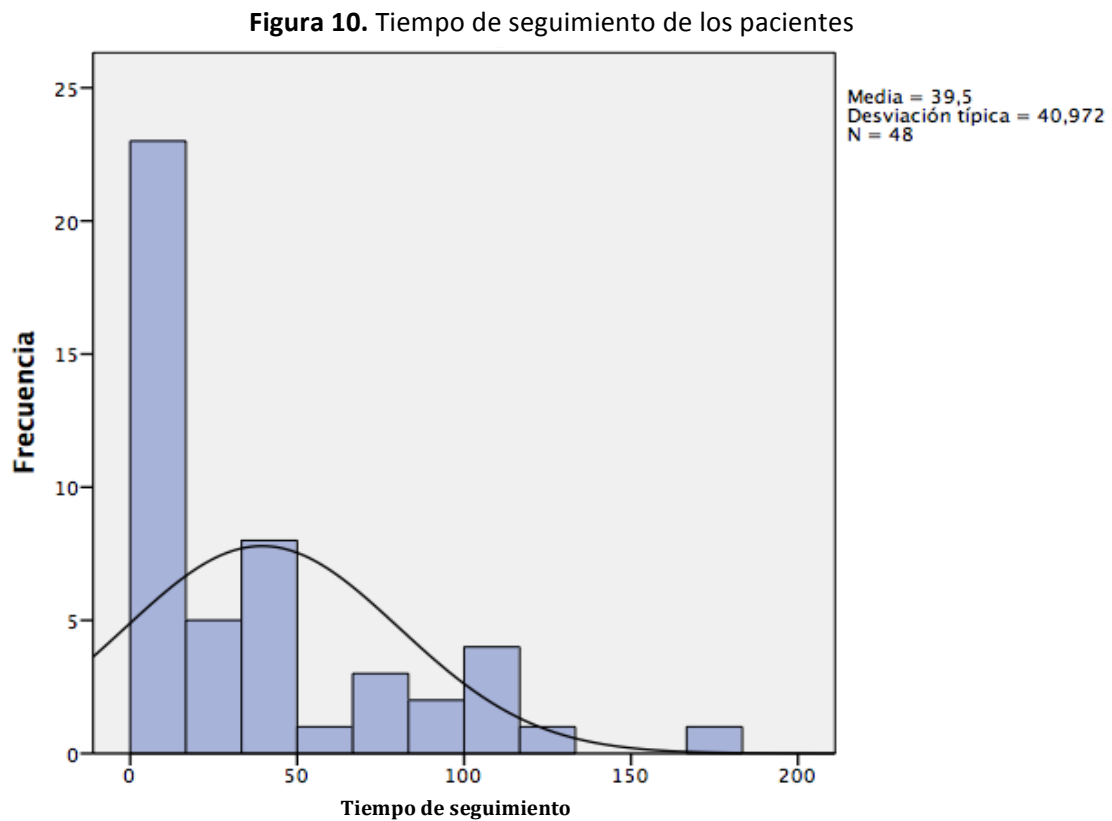
**Figura 9.** Lugar de recaída.



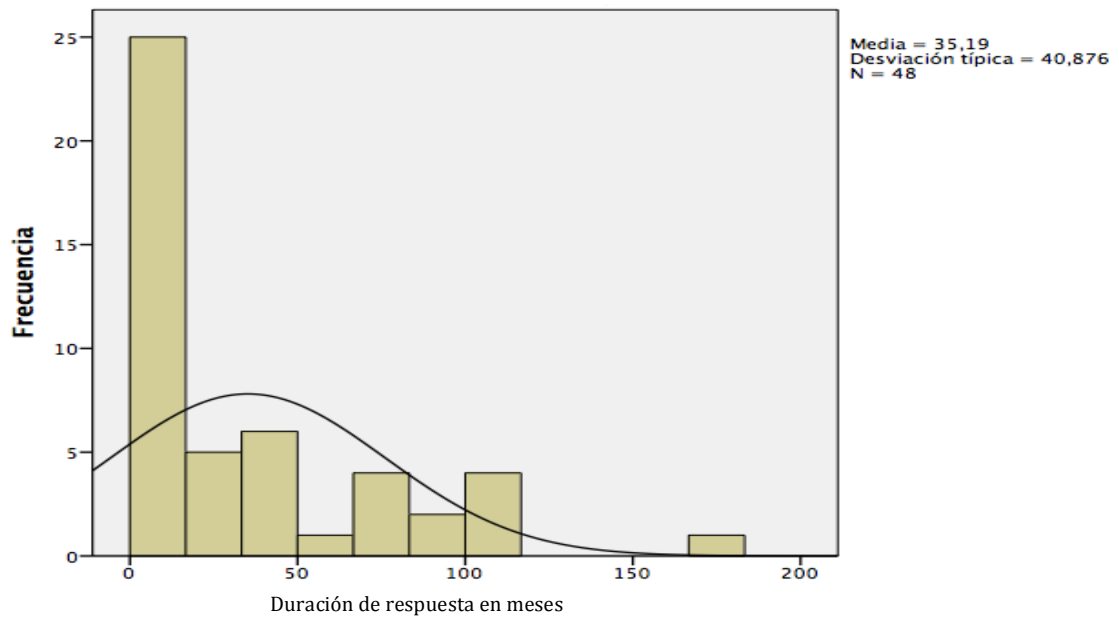
La duración del estudio ha sido de 16 años. La media del tiempo de seguimiento ha sido de  $39,5 \pm 40,972$  meses (Figura 10). La media de la duración de la respuesta al tratamiento ha sido de  $35,19 \pm 40,876$  meses y la Supervivencia libre de



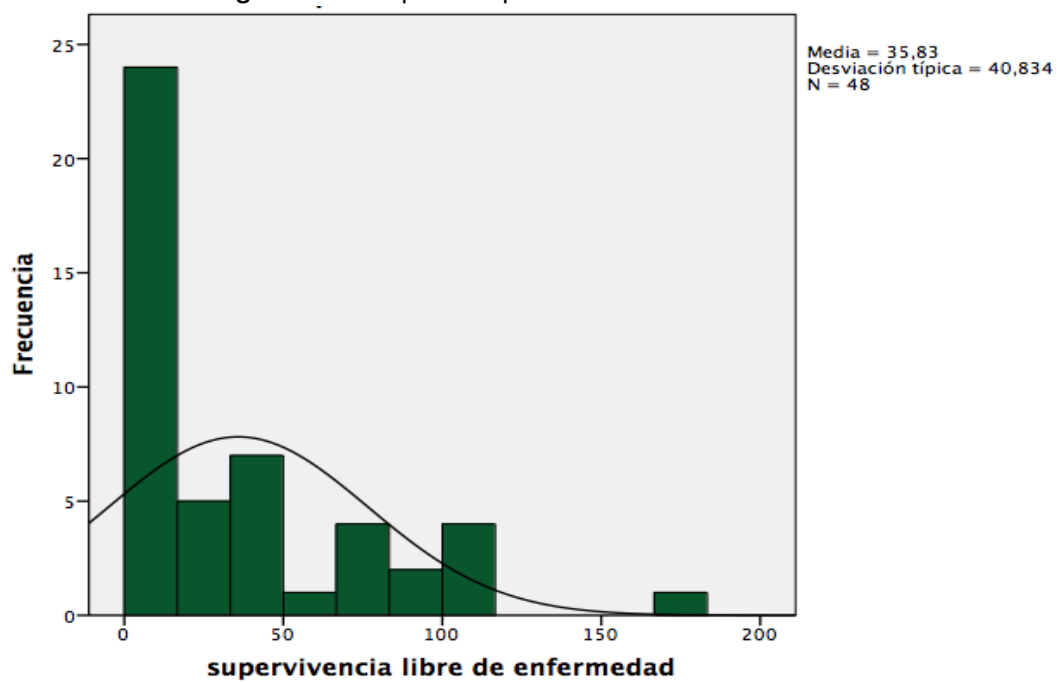
enfermedad  $39,50 \pm 40,972$  meses (Figura 11 y 12). El tiempo hasta la primera recaída (PFS) ha sido de  $35,13 \pm 40,995$  meses y hasta la segunda recaída (si esta llega a producirse, PFS 2) ha sido de  $33,27 \pm 41,451$  meses. (Figura 13 y 14).



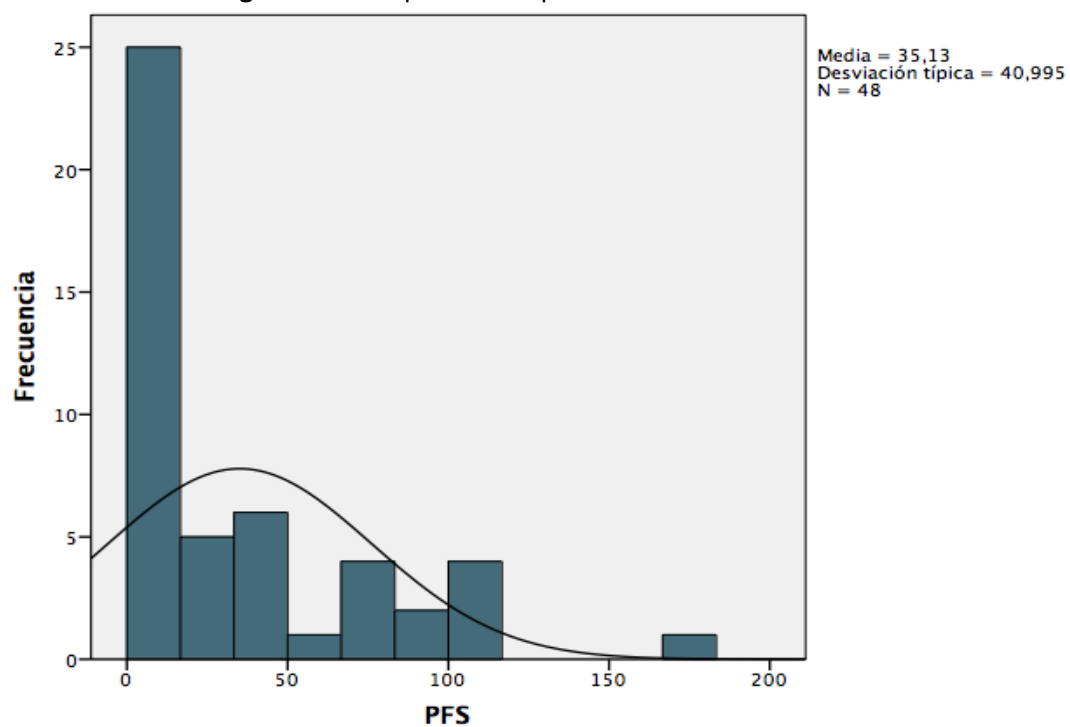
**Figura 11. Duración de la respuesta**



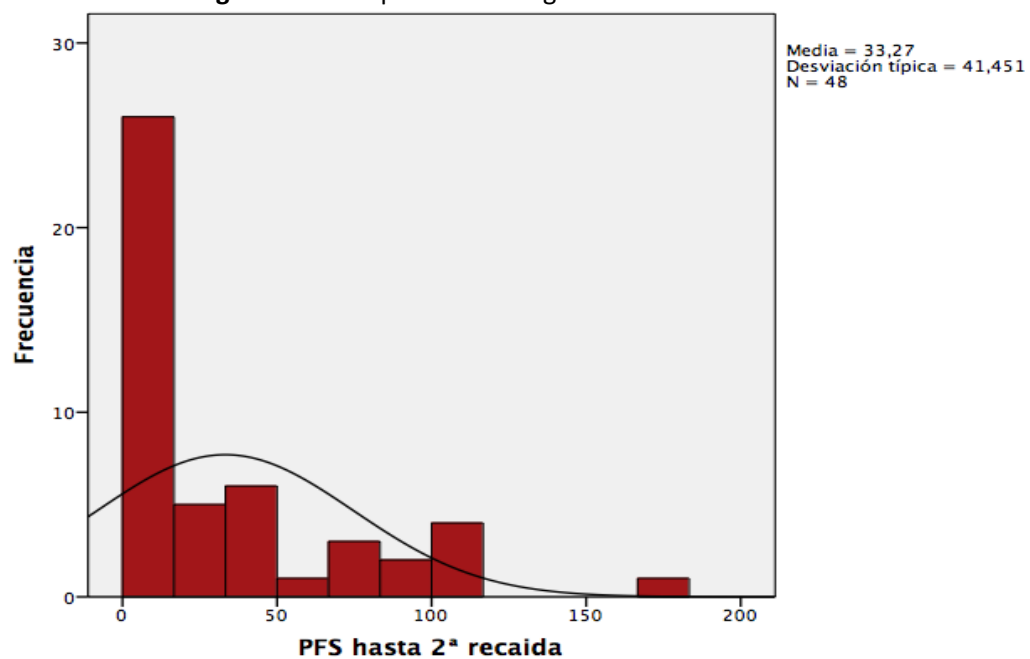
**Figura 12. Tiempo de supervivencia libre de enfermedad**



**Figura 13.** Tiempo hasta la primera recaída en meses

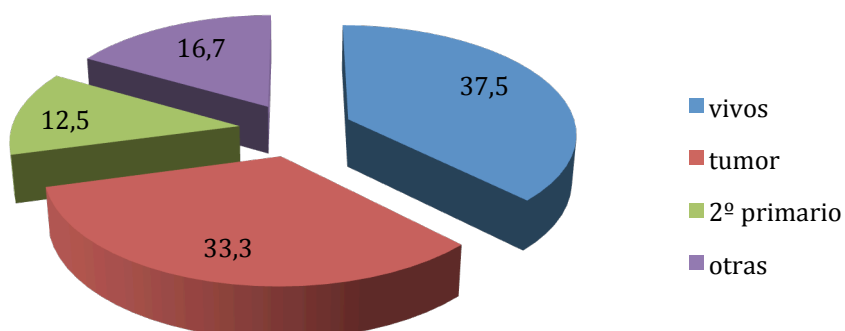


**Figura 14.** Tiempo hasta la segunda recaída en meses



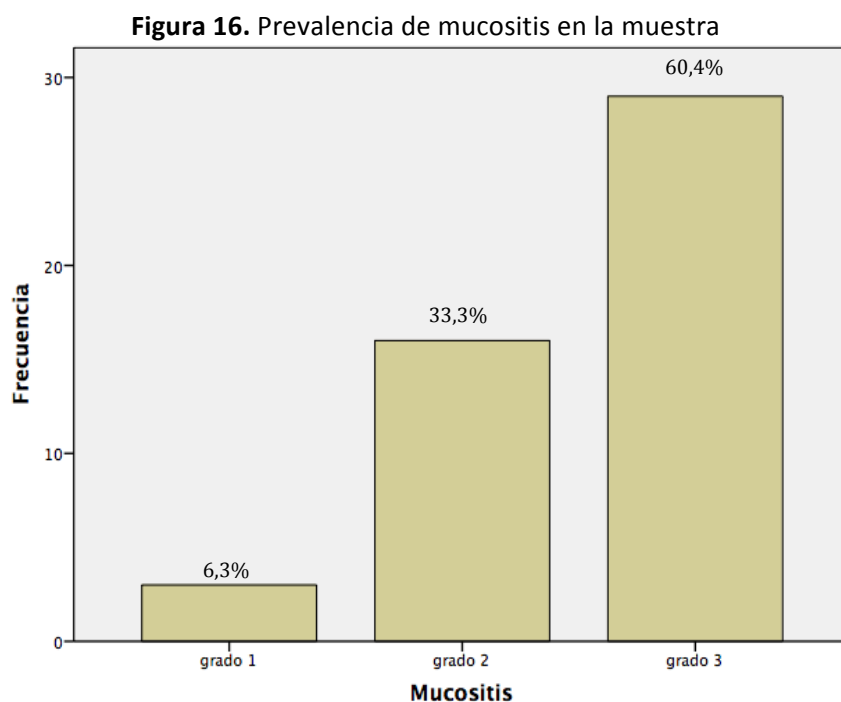
En el momento de la finalización de este estudio, el 62,5% habían fallecido (30 pacientes) y el 37,5% permanecen vivos (18 pacientes). Los fallecimientos se han producido por diferentes causas, que catalogamos como causa específica (fallecimiento por causa del tumor primario) que supone un 33,3% de los pacientes de la muestra (18 pacientes), por aparición de una segunda neoplasia un 12,5% (6 pacientes) y por otras causas un 16,7% (8 pacientes). Por tanto, la mortalidad global es de un 66,7%(33 pacientes) pero la mortalidad específica debida al tumor primario es del 33,3% (16 pacientes). (Figura 15).

**Figura 15.** Supervivencia y mortalidad con sus diferentes causas.

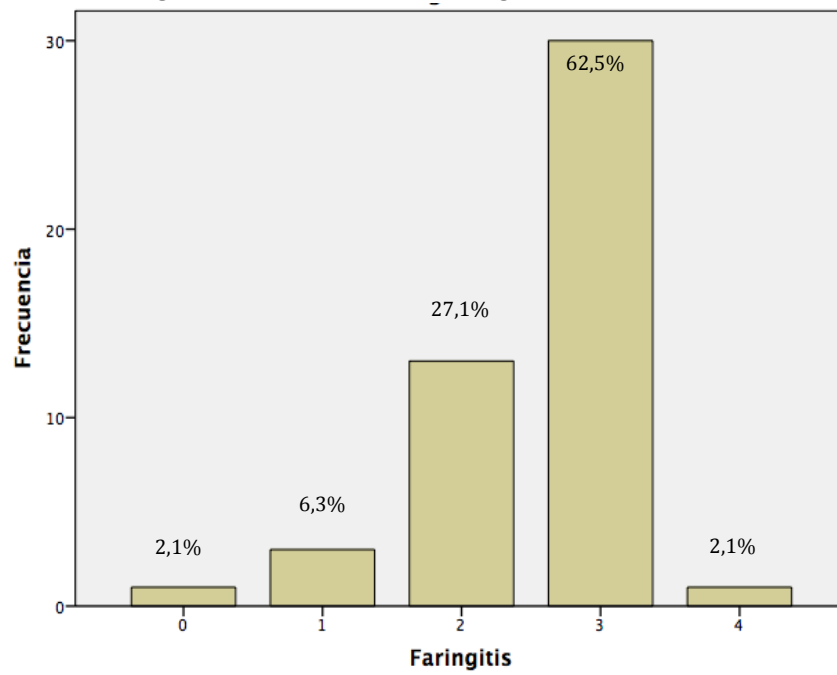


Los efectos secundarios del tratamiento han sido recogidos de forma prospectiva durante el mismo y en las revisiones de las consultas de seguimiento. El 100% de los pacientes presentaron mucositis en sus distintos grados. Un 98% presentaron faringitis, sólo un paciente no la presentó, y la mayoría de ellos la sufrieron en grado moderado. Tan solo 3 pacientes (un 6,3%) presentaron laringitis. El 98% sufrieron dermatitis (radiodermatitis), en un 68,8% en grado moderado. Un 98%

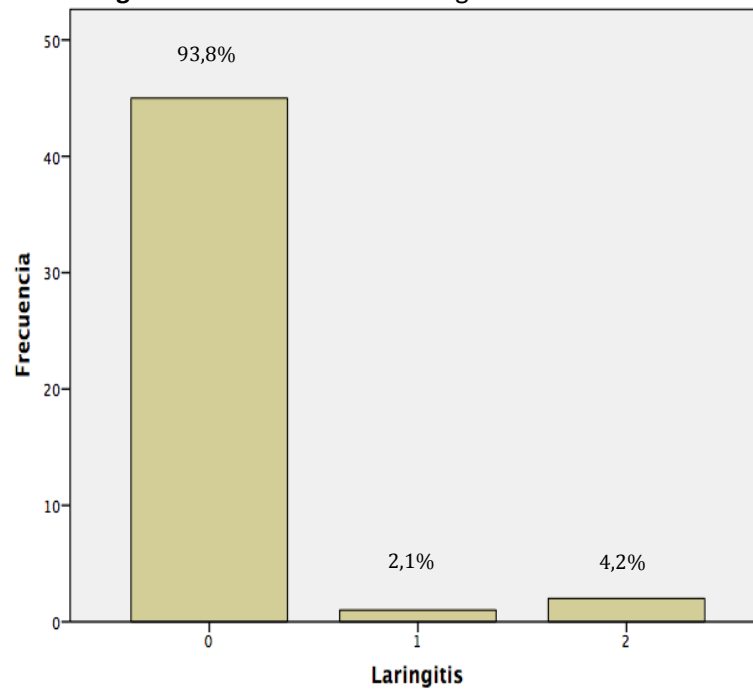
presentaron leucopenia, un 91,7% neutropenia, el 100% presentaron trombopenia en alguno de sus grados y el 87,5% de los pacientes presentaron anemia. El 64,6% (31 pacientes) presentaron disfagia que impedía la alimentación por vía oral y precisaron la colocación de una sonda nasogástrica de alimentación. Un 12,5% (6 pacientes) sufrieron necrosis mandibular o maxilar por efecto de radioterapia (osteorradionecrosis). El 75% de los pacientes presentaron xerostomía como efecto secundario del tratamiento (36 pacientes), la mayor parte de ellos de grado 3 (45,8% del total). El 18,8% (9 pacientes) precisaron la interrupción del tratamiento debido a estos efectos secundarios. Todos estos resultados se evidencian en las Figuras 16-27.



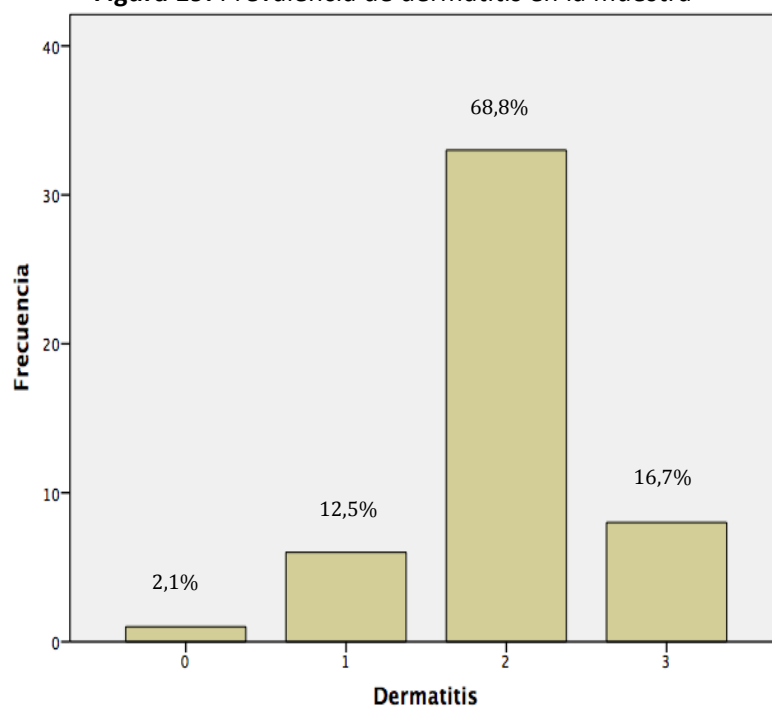
**Figura 17.** Prevalencia de faringitis en la muestra



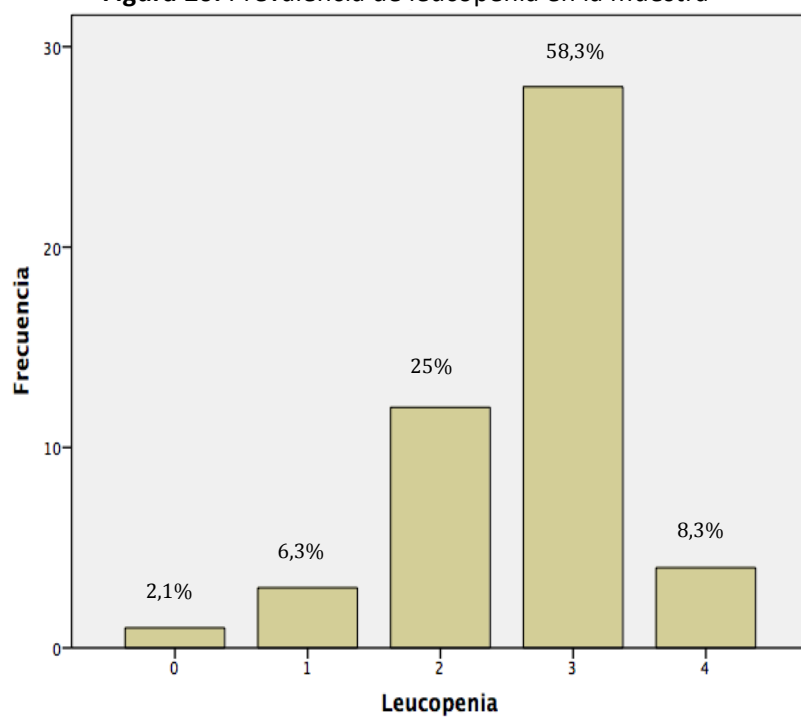
**Figura 18.** Prevalencia de laringitis en la muestra



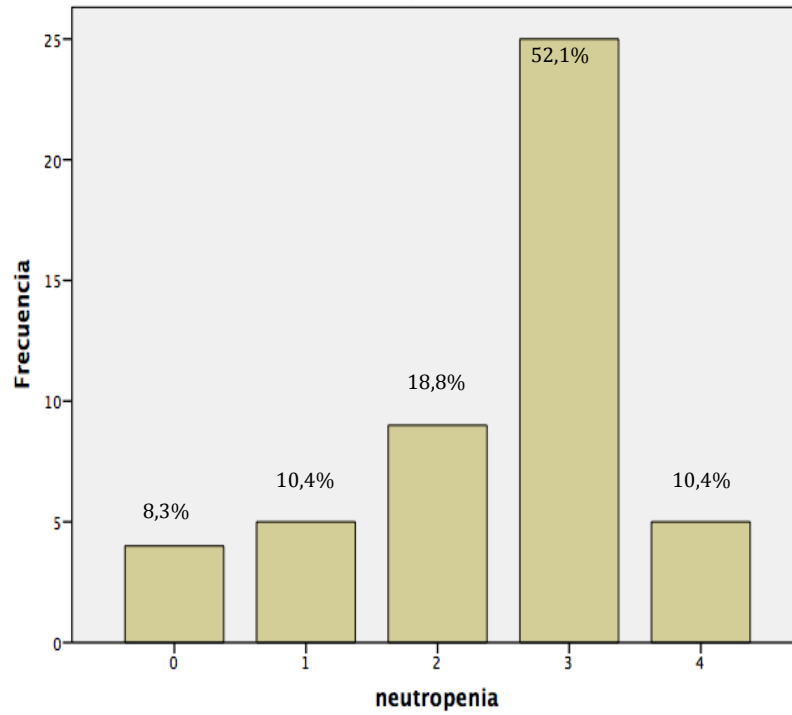
**Figura 19.** Prevalencia de dermatitis en la muestra



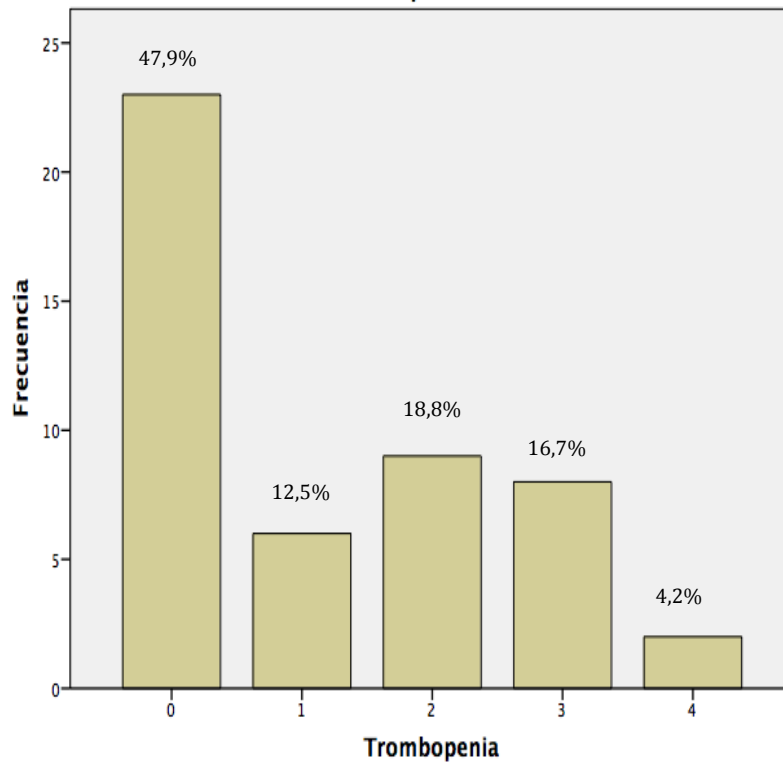
**Figura 20.** Prevalencia de leucopenia en la muestra



**Figura 21.** Prevalencia de neutropenia en la muestra

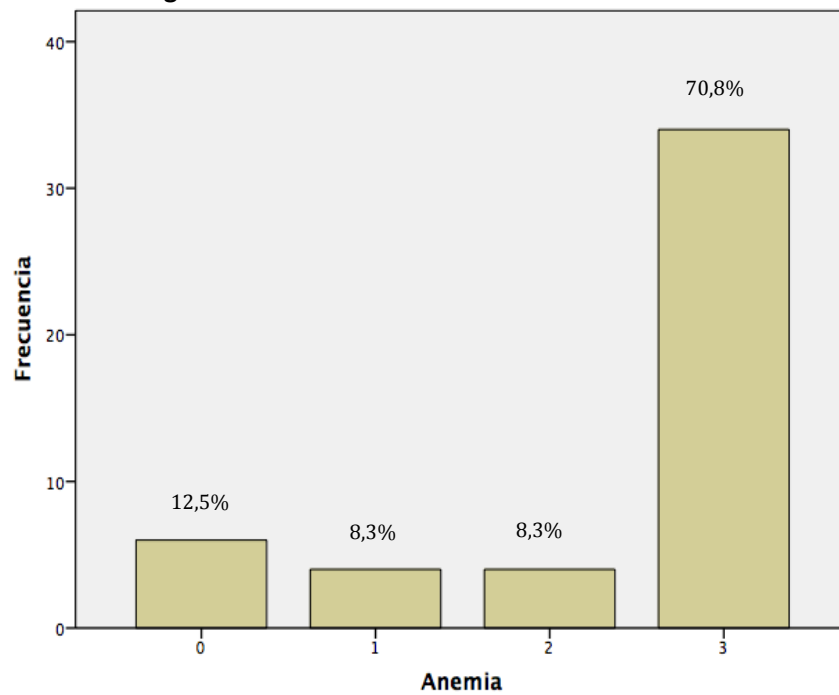


**Figura 22.** Prevalencia de trombopenia en la muestra

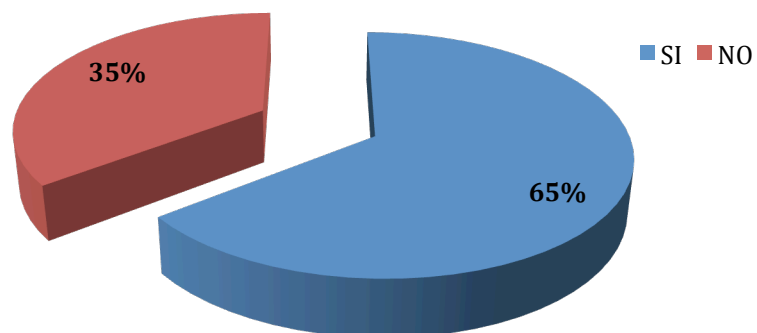




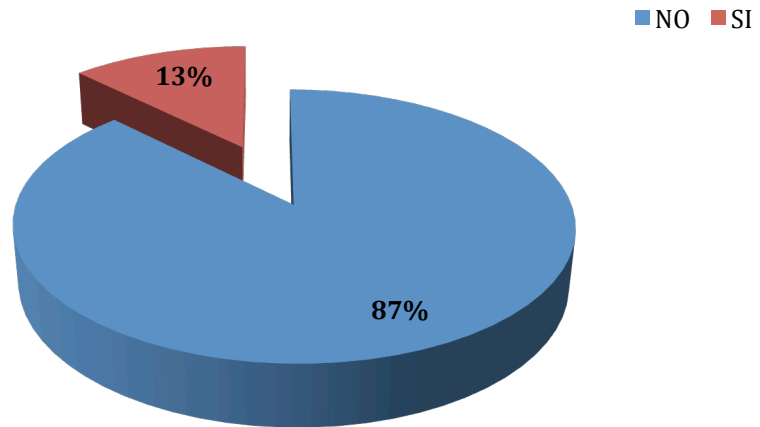
**Figura 23.** Prevalencia de anemia en la muestra



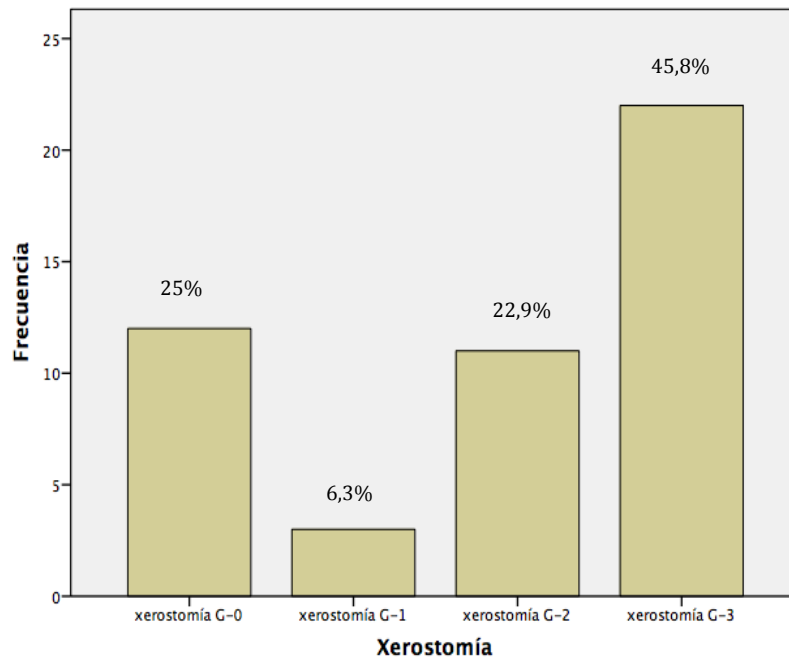
**Figura 24.** Necesidad de uso de SNG por disfagia



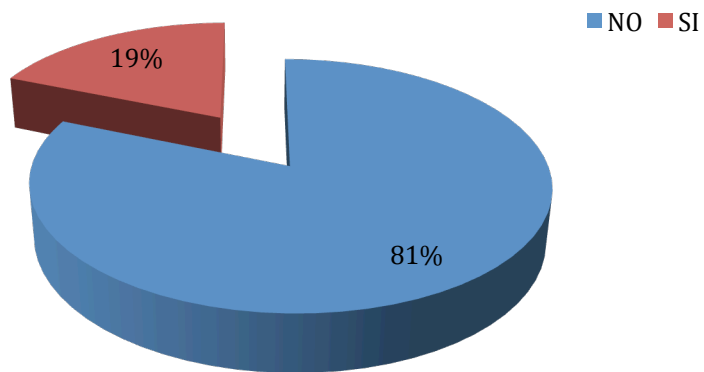
**Figura 25.** Prevalencia de radionecrosis en la muestra



**Figura 26.** Prevalencia de xerostomía en la muestra



**Figura 27.** Interrupción del tratamiento



## **ANÁLISIS DE CONCORDANCIA TNM**

Calculamos las concordancias entre T clínico, T radiológico y T definitivo. T clínico frente a T radiológico (Tabla 5), T clínico frente a T definitivo (Tabla 6) y T radiológico frente a T definitivo (Tabla 7). Calculamos las concordancias entre N clínico, N radiológico y N definitivo. N clínico frente a N radiológico (Tabla 8), N clínico frente a N definitivo (Tabla 9) y N radiológico frente a N definitivo (Tabla 10). Interesan sobre todo las comparaciones con T y N definitivos: clínico frente a radiológico y clínico frente a definitivo.

**Tabla 6.** Comparación del T clínico frente a T radiológico

		T RX					Total
		T-1	T-2	T-3	T-4a	T-4b	
T clínico	T-1	2	0	0	2	0	4
	T-2	0	2	0	1	0	3
	T-3	0	0	0	8	6	14
	T-4a	0	0	1	9	5	15
	T-4b	0	0	0	3	9	12
Total		2	2	1	23	20	48

**Tabla 7.** Comparación del T clínico frente a T definitivo

		T definitiva					Total
		T-1	T-2	T-3	T-4a	T-4b	
T clínico	T-1	2	0	0	2	0	4
	T-2	0	2	0	1	0	3
	T-3	0	0	0	8	6	14
	T-4a	0	0	0	12	3	15
	T-4b	0	0	0	1	11	12
Total		2	2	0	24	20	48

**Tabla 8.** Comparación del T radiológico frente a T definitivo

		T definitiva					Total
		T-1	T-2	T-3	T-4a	T-4b	
T RX	T-1	2	0	0	0	0	2
	T-2	0	2	0	0	0	2
	T-3	0	0	0	1	0	1
	T-4a	0	0	0	21	2	23
	T-4b	0	0	0	2	18	20
Total		2	2	0	24	20	48

**Tabla 9.** Comparación del N clínico frente a N radiológico

	N RX						Total
	0	1	2a	2b	2c	3	
N clínico							
0	18	0	0	3	0	0	21
1	1	4	1	2	4	0	12
2a	0	0	0	1	1	0	2
2b	0	0	0	2	0	0	2
2c	0	2	0	0	2	0	4
3	0	0	1	1	1	4	7
Total	19	6	2	9	8	4	48

**Tabla 10.** Comparación del N clínico frente a N definitivo

	N definitivo						Total
	0	1	2a	2b	2c	3	
N clínico							
0	19	0	0	2	0	0	21
1	0	5	1	3	3	0	12
2a	0	0	0	1	1	0	2
2b	0	0	0	2	0	0	2
2c	0	0	0	0	4	0	4
3	0	0	0	0	0	7	7
Total	19	5	1	8	8	7	48

**Tabla 11.** Comparación del N radiológico frente a N definitivo

	N definitivo						Total
	0	1	2a	2b	2c	3	
N RX							
0	18	1	0	0	0	0	19
1	0	4	0	0	2	0	6
2a	0	0	1	0	0	1	2
2b	1	0	0	7	0	1	9
2c	0	0	0	1	6	1	8
3	0	0	0	0	0	4	4
Total	19	5	1	8	8	7	48

A continuación se incluye un resumen del análisis de la concordancia para el estadiaje del tumor (T y N): valores kappa convencionales y ponderados (Tabla 11).

**Tabla 12.** Resumen del análisis de la concordancia para el estadiaje del tumor (T y N): valores kappa convencionales y ponderados.

	Kappa convencional	Kappa ponderado
T clínico frente a T radiológico	0,262 <sup>2</sup>	0,510 <sup>3</sup>
T clínico frente a T definitivo	0,404 <sup>3</sup>	0,548 <sup>3</sup>
T radiológico frente a T definitivo	0,821 <sup>5</sup>	0,944 <sup>5</sup>
N clínico frente a N radiológico	0,507 <sup>3</sup>	0,666 <sup>4</sup>
N clínico frente a N definitivo	0,698 <sup>4</sup>	0,826 <sup>5</sup>
N radiológico frente a N definitivo	0,780 <sup>4</sup>	0,875 <sup>5</sup>

Todos los valores p son <0,001; Valoración del índice Kappa (Fuerza de la concordancia para los distintos valores de k) 1. Pobre (< 0.20), 2. Débil (0.21 – 0.40), 3. Moderada (0.41 – 0.60), 4. Buena (0.61 – 0.80) y 5. Muy buena (0.81 – 1.00).

Como cabría esperar los índices ponderados son superiores a los convencionales. Las mayores concordancias se dan entre estadiaje (T o N) radiológico y definitivo, seguidas de clínico y definitivo y las menores entre clínico y radiológico. Hay mayores concordancias también para la N que para la T. La mayor concordancia se vio para T radiológico y definitivo y la menor concordancia para T clínico y radiológico.

## ANÁLISIS CONCORDANCIA FARINGITIS VS SNG

Encontramos en nuestro estudio una concordancia completa entre los pacientes que portan sonda nasogástrica y los que presentan faringitis moderada-grave (grado 3-4).

**Tabla 13.** Contingencia Faringitis 2 \* Sonda Nasogástrica

		Sonda Nasogástrica		Total
		no	sí	
Faringitis	grado 0, 1 y 2	17	0	17
	grado 3 y 4	0	31	31
	Total	17	31	48

**Tabla 14.** Pruebas de Chi cuadrado.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	48,000 <sup>a</sup>	1	,000	,000	,000
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	43,728	1	,000		
Razón de verosimilitudes	62,399	1	,000		
Estadístico exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	47,000	1	,000		
N de casos válidos	48				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,02.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

**Tabla 15.** Contingencia Faringitis \* Sonda Nasogástrica

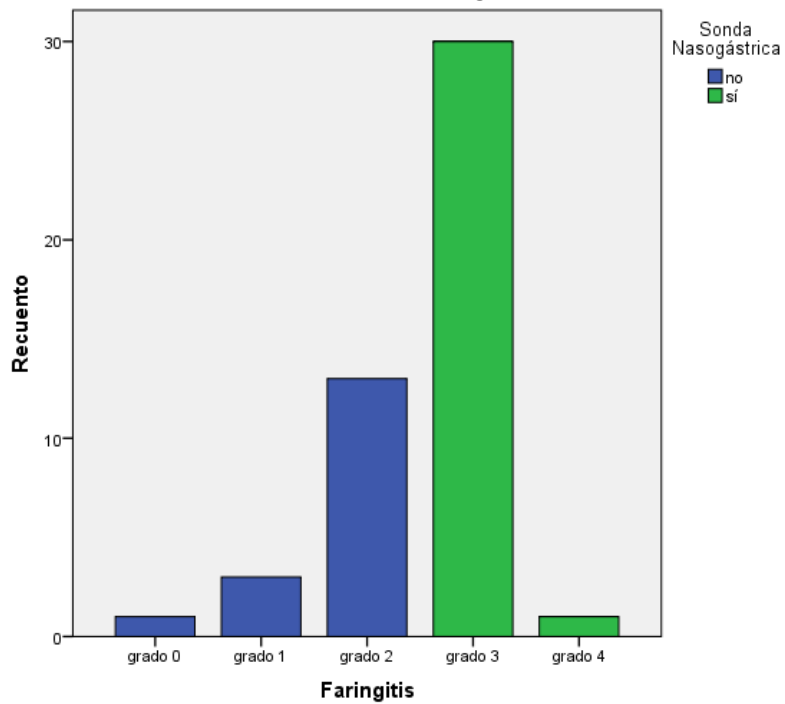
		Sonda Nasogástrica		Total
		no	sí	
Faringitis	grado 0	1	0	1
	grado 1	3	0	3
	grado 2	13	0	13
	grado 3	0	30	30
	grado 4	0	1	1
	Total	17	31	48

**Tabla 16.** Pruebas de chi-cuadrado.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	48,000 <sup>a</sup>	4	,000
Razón de verosimilitudes	62,399	4	,000
Asociación lineal por lineal	35,170	1	,000
N de casos válidos	48		

a. 7 casillas (70,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,35.

**Figura 28.** Gráfico de barras mostrando la relación entre los grados de faringitis y la necesidad de sonda nasogástrica.





## **ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA**

### *Supervivencia global*

De los 48 pacientes que se siguieron en el estudio hasta el momento en que finalizó el seguimiento de los mismos fallecieron 30 y permanecían vivos al final del seguimiento 18 (37,5%).

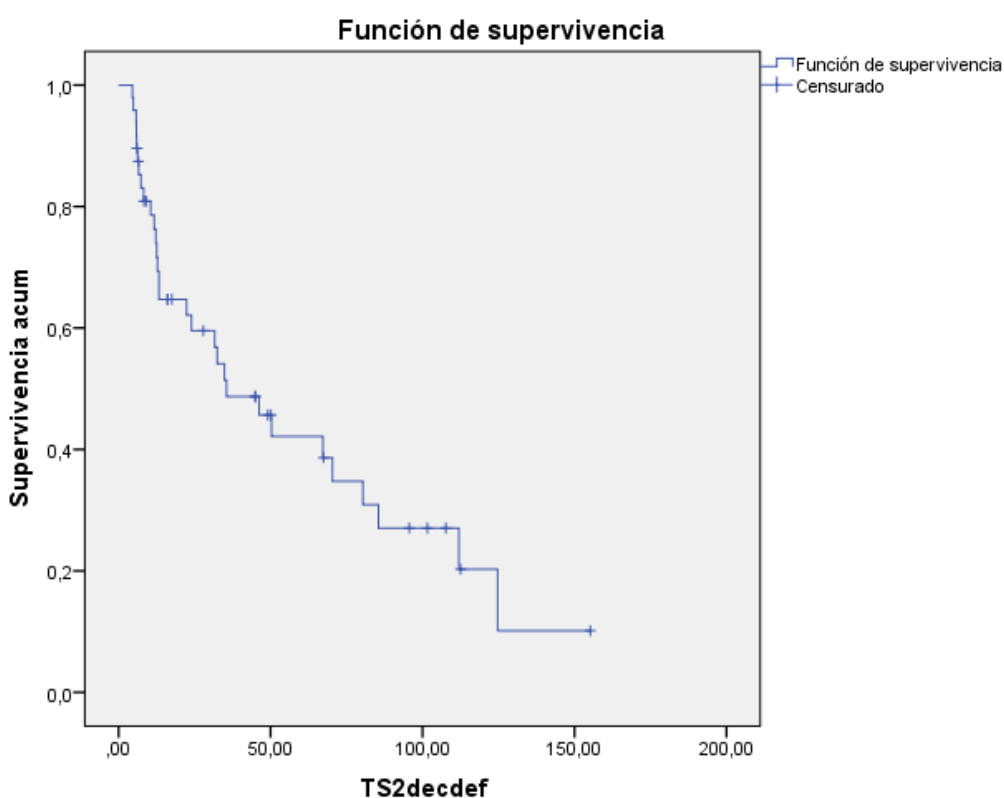
**Tabla 17.** Supervivencia para todos los pacientes del estudio (tabla de supervivencia).

	Tiempo	Estado	Proporción acumulada sobrevive		Nº eventos acumulados	Nº casos permanecen
			Estimación	Error típico		
1	4,534	muerto	0,979	0,021	1	47
2	4,830	muerto	0,958	0,029	2	46
3	5,749	muerto	0,938	0,035	3	45
4	5,848	muerto	0,917	0,040	4	44
5	5,947	muerto	0,896	0,044	5	43
6	6,045	vivo	.	.	5	42
7	6,275	muerto	0,875	0,048	6	41
8	6,505	vivo	.	.	6	40
9	6,571	muerto	0,853	0,051	7	39
10	7,359	muerto	0,831	0,055	8	38
11	8,246	muerto	0,809	0,057	9	37
12	8,345	vivo	.	.	9	36
13	9,035	vivo	.	.	9	35
14	10,546	muerto	0,786	0,060	10	34
15	11,729	muerto	0,763	0,063	11	33
16	12,287	muerto	0,740	0,065	12	32
17	12,550	muerto	0,716	0,067	13	31
18	12,813	muerto	0,693	0,069	14	30
19	13,273	muerto	.	.	15	29
20	13,273	muerto	0,647	0,071	16	28
21	16,066	vivo	.	.	16	27
22	16,131	vivo	.	.	16	26
23	17,478	vivo	.	.	16	25
24	22,374	muerto	0,621	0,073	17	24
25	23,984	muerto	0,595	0,074	18	23
26	27,893	vivo	.	.	18	22
27	31,606	muerto	0,568	0,076	19	21
28	32,460	muerto	0,541	0,077	20	20
29	34,825	muerto	0,514	0,078	21	19
30	35,515	muerto	0,487	0,078	22	18
31	44,912	vivo	.	.	22	17
32	45,043	vivo	.	.	22	16
33	46,226	muerto	0,457	0,079	23	15
34	49,117	vivo	.	.	23	14
35	50,103	vivo	.	.	23	13
36	50,333	muerto	0,422	0,080	24	12
37	67,253	muerto	0,386	0,081	25	11
38	67,450	vivo	.	.	25	10
39	70,374	muerto	0,348	0,082	26	9
40	80,394	muerto	0,309	0,081	27	8
41	85,487	muerto	0,270	0,080	28	7
42	95,639	vivo	.	.	28	6
43	101,585	vivo	.	.	28	5
44	107,663	vivo	.	.	28	4
45	111,934	muerto	0,203	0,084	29	3
46	112,526	vivo	.	.	29	2
47	124,682	muerto	0,101	0,083	30	1
48	155,170	vivo	.	.	30	0

La media del tiempo de supervivencia para todos los pacientes fue de 58,638 meses y la mediana de 35,515 meses.

A los 6 meses el 89,6% de los pacientes había sobrevivido; a los 12 meses el 76,3%; a los 18 meses el 64,7%, a los 24 meses (2 años) el 59,5%; a los 30 meses el 59,5%; a los 36 meses (3 años) el 48,7%; a los 42 meses el 48,7%; a los 48 meses (4 años) el 45,7%; a los 54 meses el 42,2%; a los 60 meses (5 años) el 42,2%.

**Figura 29.** Representación gráfica de la función de supervivencia.



### *Supervivencia comparada según otros factores*

Se compararon las curvas de supervivencia según las diferentes variables recogidas en el estudio transformadas reagrupándolas generalmente en dos categorías (dicotómicas). Las variables analizadas fueron: Sexo, Lateralidad, Respuesta (3 categorías), Respuesta (2 categorías), Extensión, Extensión radiológica, Localización global, Localización radiológica, Grado, T clínico, N clínico, N derecho, N izquierdo, T radiológico, N radiológico, N derecho radiológico, N izquierdo radiológico, T definitivo, N definitivo, N derecho definitivo, N izquierdo definitivo, Estadío, Método de evaluación, Cirugía de rescate, Recaen, Situación, Mucositis, Faringitis, Laringitis, Laringitis bis, Dermatitis, Dermatitis bis, Leucopenia, Neutropenia, Trombopenia, Anemia, Xerostomía y Sonda nasogástrica; Segunda neoplasia, resto local y resto ganglionar, respuesta con la cirugía, persistencia locoregional, interrupción del tratamiento, radionecrosis y causa muerte).

A continuación se muestran las comparaciones de las curvas de supervivencia según diferentes variables recogidas en el estudio, la mayoría transformadas en dicotómicas, con los valores p para los diferentes test de supervivencia (ver tabla 13). Las diferencias estadísticamente significativas de las variables comparadas se muestran en la tabla 18.

**Tabla 18.** Resumen de los resultados de los test estad comparaciones de las curvas de supervivencia según diferentes variables

	<b>Log Rank</b>	<b>Breslow</b>	<b>Tarone-Ware</b>
Sexo	0,392	0,635	0,502
<b>Lateralidad</b>	<b>0,023</b>	<b>0,011</b>	<b>0,012</b>
<b>Respuesta (3 categorías)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Respuesta (2 categorías)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Respuesta (2 categorías) bis</b>	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Extensión 1ª	0,463	0,380	0,435
Extensión 2ª	0,936	0,740	0,863
Extensión 1ª radiológica	0,142	0,123	0,135
Extensión 2ª radiológica	0,417	0,753	0,613
Localización global	0,811	0,728	0,778
Localización 1ª radiológica	0,918	0,867	0,870
<b>Grado</b>	<b>0,010</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>
T clínico	0,557	0,373	0,421
N clínico	0,583	0,283	0,366
N derecho	0,497	0,467	0,474
N izquierdo	0,750	0,412	0,521
T radiológico	0,377	0,591	0,532
N radiológico	0,805	0,542	0,642
N derecho radiológico	0,626	0,527	0,600
N izquierdo radiológico	0,565	0,284	0,346
T definitivo	0,207	0,277	0,261
N definitivo	0,565	0,284	0,346
N derecho definitivo	0,207	0,277	0,261
N izquierdo definitivo	0,791	0,580	0,635
Estadio	0,447	0,718	0,587
Método de evaluación	0,319	0,284	0,298
<b>Cirugía de rescate</b>	<b>0,011</b>	<b>0,013</b>	<b>0,012</b>
<b>Recaen</b>	<b>0,001</b>	<b>0,002</b>	<b>0,001</b>
<b>Situación</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Mucositis	0,089	0,233	0,156
<b>Faringitis</b>	<b>0,016</b>	<b>0,031</b>	<b>0,023</b>
Laringitis	-	-	-
Laringitis bis	0,260	0,691	0,461
Dermatitis	0,111	0,105	0,111
Dermatitis bis	0,759	0,884	0,966
Leucopenia	0,439	0,578	0,526
Neutropenia	0,708	0,543	0,598
Trombopenia	0,630	0,772	0,702
Anemia	0,645	0,774	0,729
Xerostomía	0,807	0,501	0,612
<b>Sonda nasogástrica</b>	<b>0,016</b>	<b>0,031</b>	<b>0,023</b>
Segunda neoplasia	0,834	0,176	0,359
<b>Resto local</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Resto ganglionar</b>	<b>0,004</b>	<b>0,001</b>	<b>0,002</b>
<b>Respuesta con la cirugía</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Persistencia locoregional</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Interrupción del tratamiento</b>	<b>0,005</b>	<b>0,10</b>	<b>0,007</b>
Radionecrosis	0,236	0,126	0,148
<b>Causa de muerte</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>

En negrita se muestran los valores p significativos

**Tabla 19.** Comparaciones de las curvas de supervivencia según diferentes variables.

	Exitus % (nº/n)	Media	Mdn.	LR	BL	TW
Lateralidad						
Unilateral	57,576 (19/33)	69,257	67,253	0,023	0,011	0,012
Bilateral	71,429 (10/14)	11,729	11,729			
Respuesta (3 categorías)						
Completa	55,556 (20/36)	70,055	67,253	<0,001	<0,001	<0,001
Parcial	75 (6/8)	40,600	12,550			
No cambios o Progresión	100 (4/4)	7,343	5,749			
Respuesta (2 categorías)						
Completa o Parcial	59,091 (26/44)	63,478	46,226	<0,001	<0,001	<0,001
No cambios o Progresión	100 (4/4)	7,343	5,749			
Respuesta (2 categorías) bis						
Completa	55,556 (20/36)	70,055	67,253	0,001	<0,001	<0,001
Parcial, no cambios o progresión	83,333 (10/12)	28,970	10,546			
Grado						
0 y 1	87,5 (14/16)	34,162	11,729	0,010	<0,001	0,001
2 y 3	53,333 (16/30)	67,190	67,253			
Cirugía de rescate						
No necesaria	52,941 (18/34)	71,451	67,253	0,011	0,013	0,012
Necesaria (posible y no posible)	85,714 (12/14)	33,146	12,550			
Recaen						
No recaen	50 (15/30)	78,414	70,374	0,001	0,002	0,001
Recaen	83,333 (15/18)	28,667	12,550			
Situación						
Sin enfermedad	48,387 (15/31)	79,603	70,374	<0,001	<0,001	<0,001
Resto opciones/ enfermedad	88,235 (15/17)	24,705	12,550			
Faringitis						
Grado 0, 1 y 2	58,824 (10/17)	80,693	70,374	0,016	0,031	0,023
Grado 3 y 4	64,516 (20/31)	41,068	23,984			
Sonda nasogástrica						
No	58,824 (10/17)	80,693	70,374	0,016	0,031	0,023
Si	64,516 (20/31)	41,068	23,984			
Resto local						
No	55,263 (21/38)	68,837	50,333	<0,001	<0,001	<0,001
Si	90 (9/10)	21,446	6,571			
Resto ganglionar						
No	61,364 (27/44)	61,629	46,226	0,004	0,001	0,002
Si	75 (3/4)	8,222	5,947			
Respuesta con la cirugía						
Remisión completa	56,410 (22/39)	69,168	67,253	<0,001	<0,001	<0,001
No remisión completa	88,889 (8/9)	8,658	6,571			
Persistencia locoregional						
Controlado	57,5 (23/40)	67,625	50,333	<0,001	<0,001	<0,001
Persiste	87,5 (7/8)	8,101	6,275			
Interrupción del tratamiento						
No	53,846 (21/39)	68,598	67,253	0,005	0,10	0,007
Si	100 (9/9)	23,976	10,546			
Causa de muerte						
Vivos	0 (0/18)	-	-	<0,001	<0,001	<0,001
Tumor	100 (16/16)	-	-			
Segundo primario	100 (6/6)	-	-			
Otros	100 (8/8)	-	-			

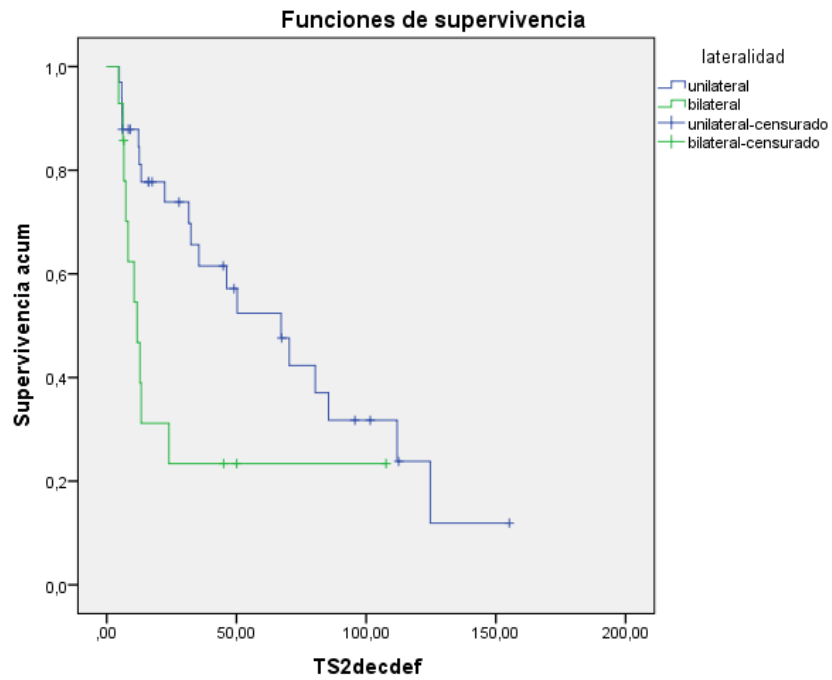
Mdn.: mediana; LR: Log Rank; BL: Breslow; TW: Tarone-Ware

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los pacientes cuando se compararon las variables siguientes: lateralidad, respuesta (con distintas agrupaciones de las categorías), grado, cirugía de rescate, recaída, situación, faringitis y sonda nasogástrica, resto local y resto ganglionar, respuesta con la cirugía, persistencia locorregional e interrupción del tratamiento.

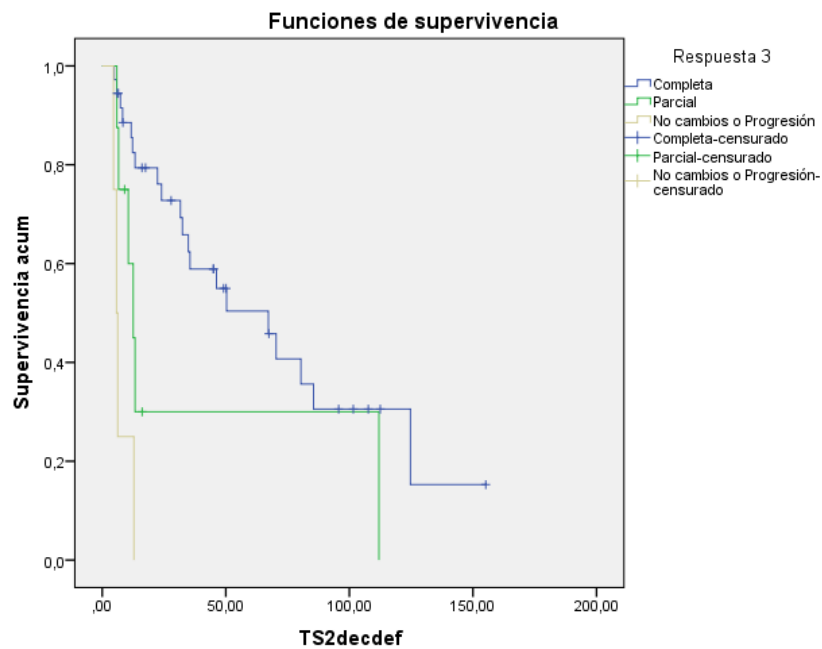
Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los pacientes cuando se comparó la variable lateralidad. Es interesante comparar la supervivencia según lateralidad (unilateral o bilateral) ya que la quimioterapia se administra dirigida localmente según la situación del tumor y la supervivencia es menor cuando el tumor alcanza la línea media y afecta de forma bilateral.

A continuación se muestran los gráficos con las curvas de supervivencia de Kaplan-Meyer para las variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas (ver Figuras 30 a 37).

**Figura 30.** Representación gráfica de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meyer para la variable lateralidad

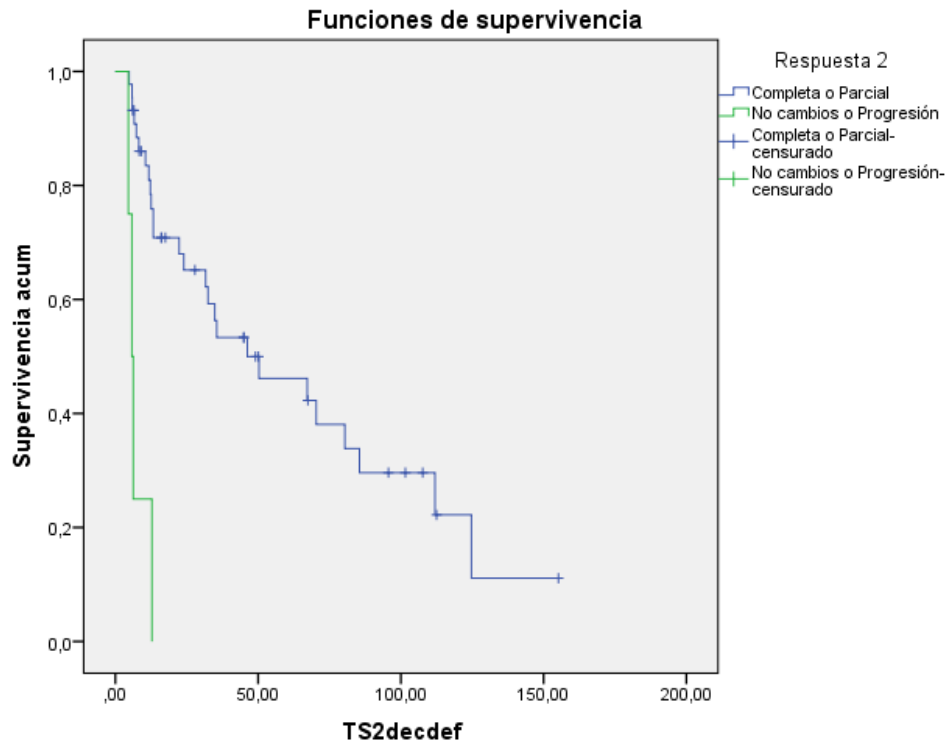


**Figura 31.** Gráfico con las curvas de supervivencia de Kaplan-Meyer para la variable respuesta agrupada

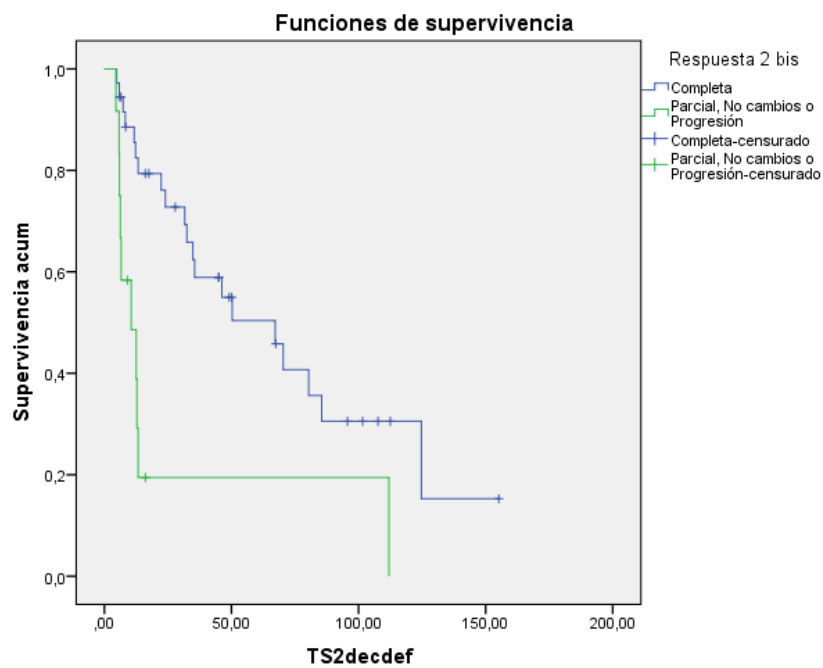




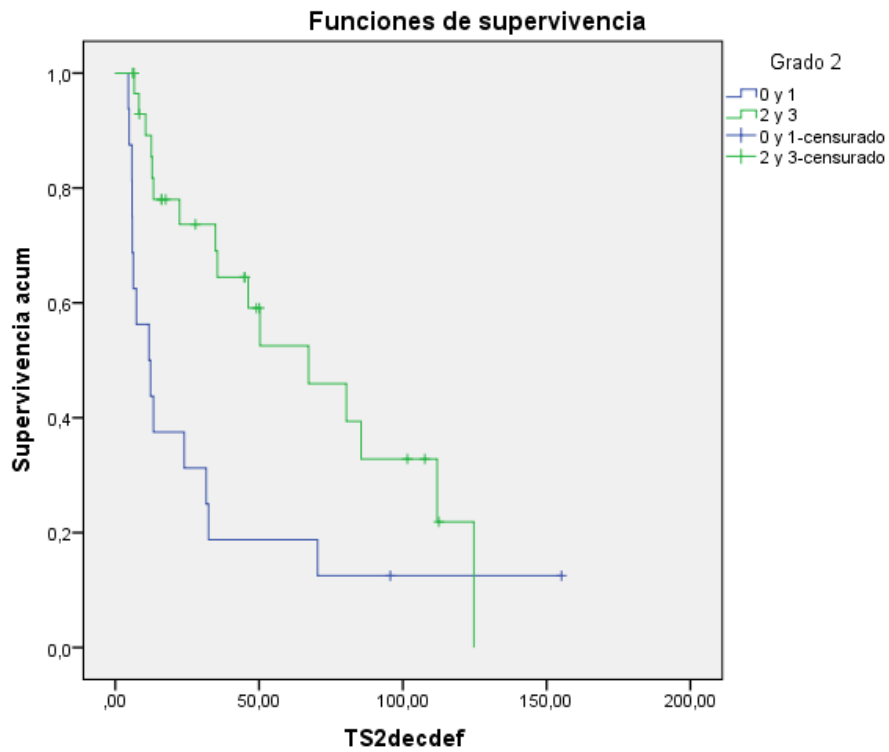
**Figura 32.** Representación gráfica de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meyer para la variable respuesta 2.



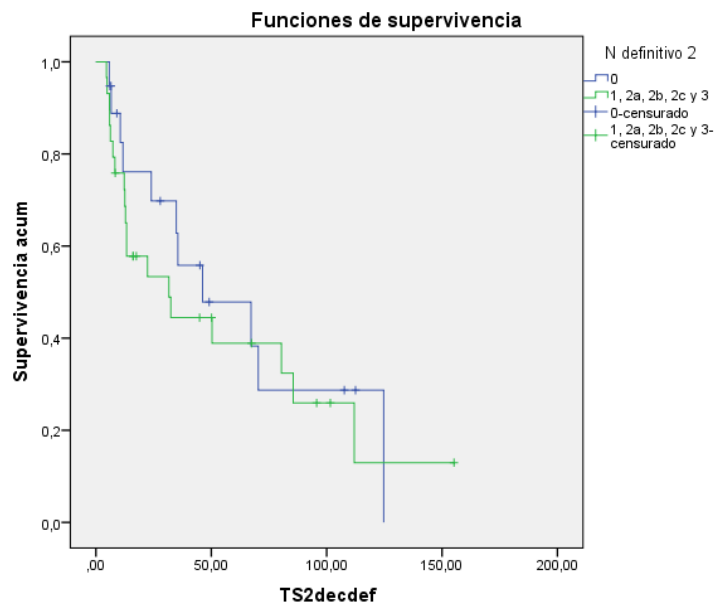
**Figura 33.** Representación gráfica de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meyer para la variable respuesta 2 bis



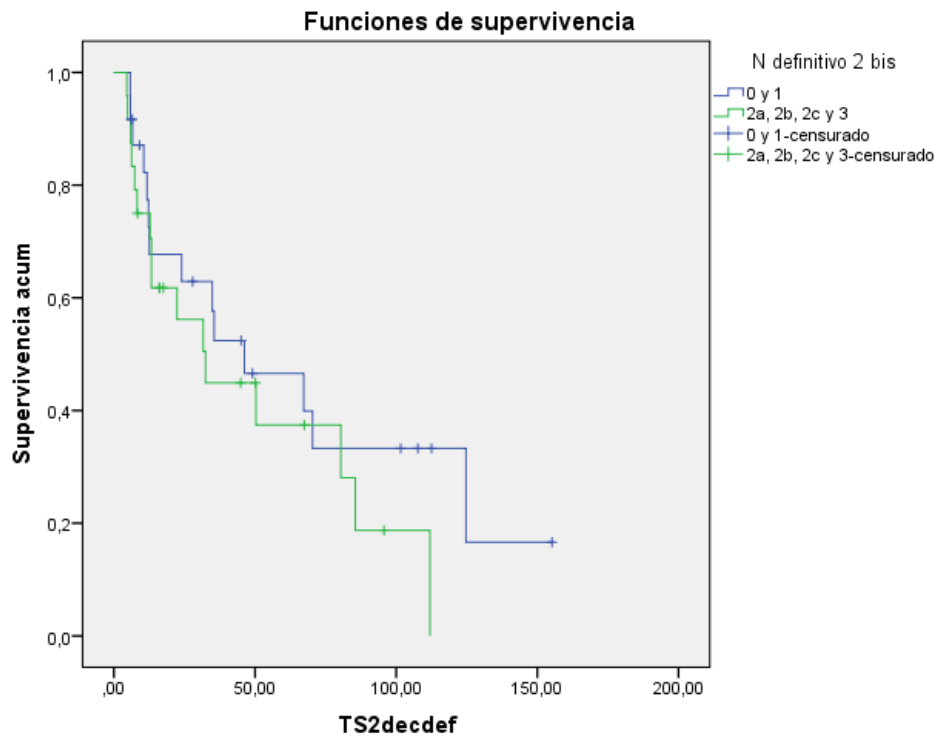
**Figura 33.** Representación gráfica de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meyer para la variable grado



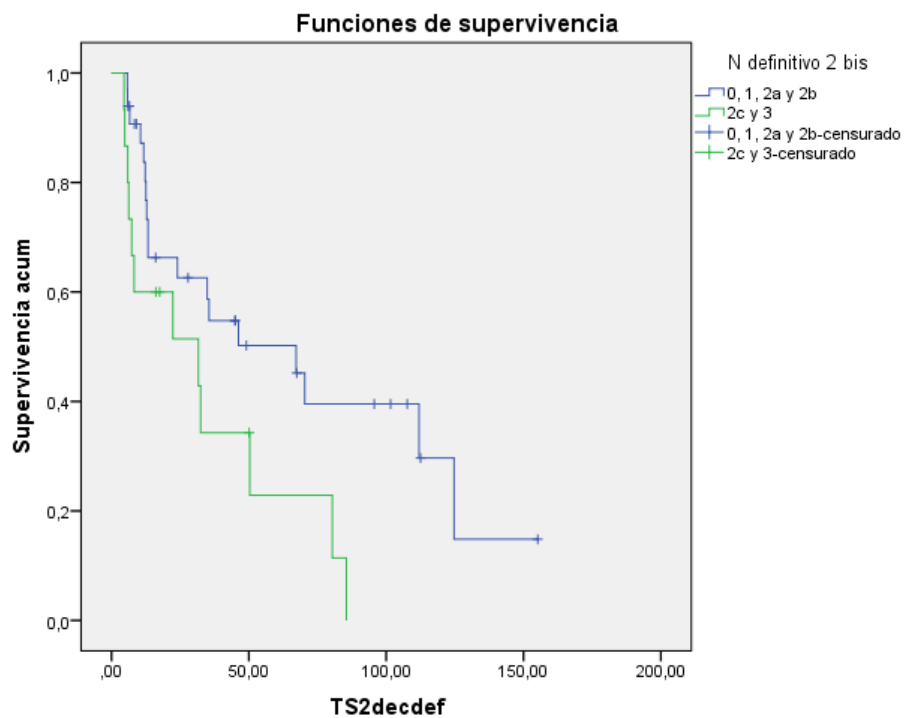
**Figura 34.** Gráfico con las curvas de supervivencia de Kaplan-Meyer para la variable N definitivo (N0 frente a resto).



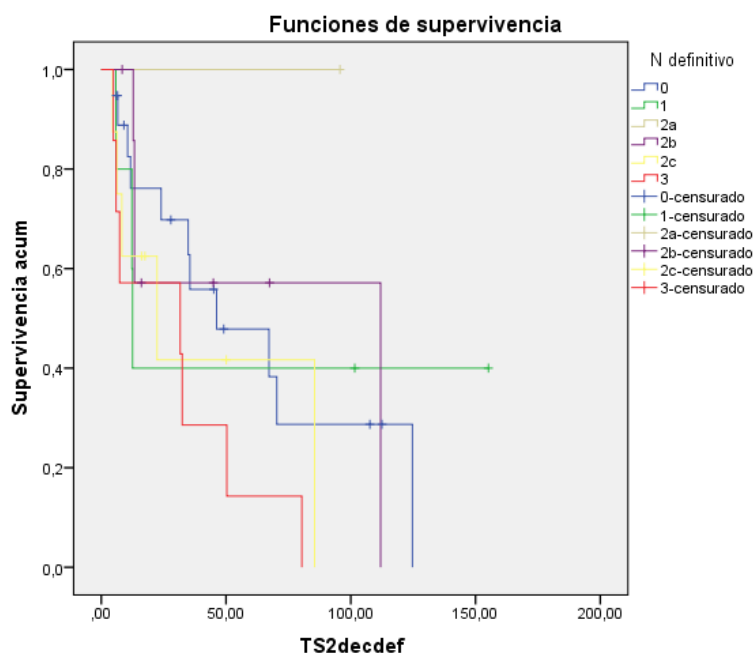
**Figura 35.** Gráfico con las curvas de supervivencia de Kaplan-Meyer para la variable N definitivo (N0+N1 frente a N2+N3)



**Figura 36.** Gráfico con las curvas de supervivencia de Kaplan-Meyer para la variable N definitivo (N1+N2ab frente a N2c+N3)



**Figura 37.** Gráfico con las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la variable N definitivo (cada estadio frente al resto).



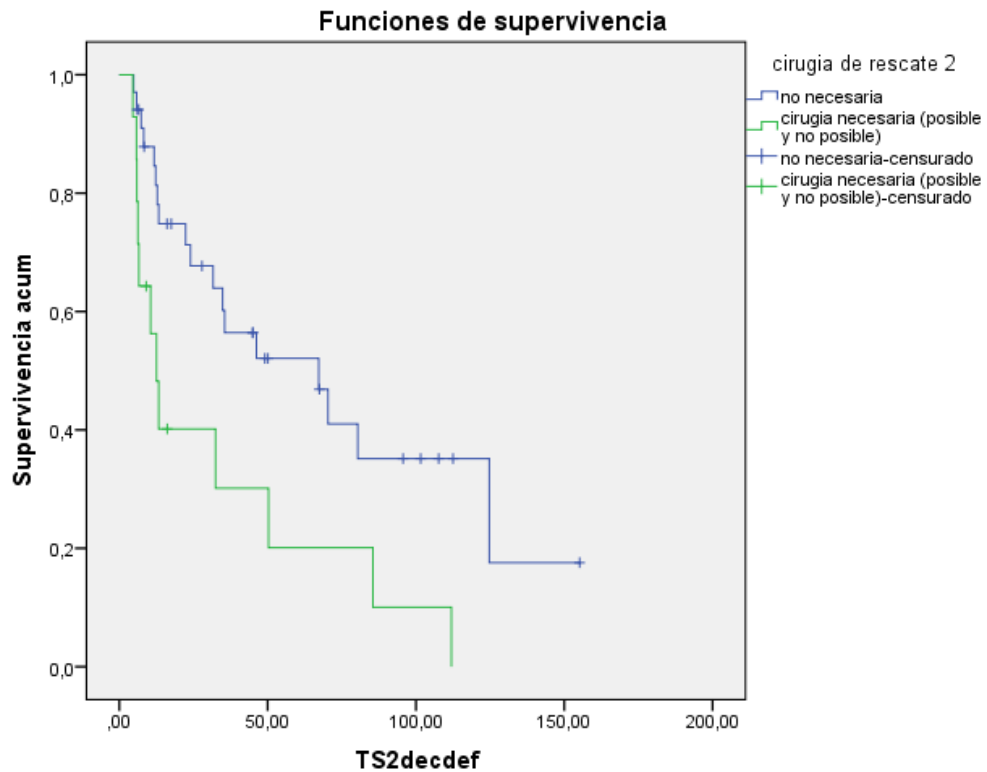
**Tabla 20.** Resumen de las comparaciones de las curvas de supervivencia según algunas variables con diferencias no estadísticamente significativas:

	<i>Exitus</i> % (nº/n)	Media	Mdn.	LR	BL	TW
N definitivo						
0	57,894 (11/19)	61,190	46,226	0,565	0,340	0,412
1, 2a, 2b, 2c y 3	65,517 (19/29)	55,837	31,606			
N definitivo						
0 y 1	58,333 (14/24)	66,325	46,226	0,341	0,509	0,457
2a, 2b, 2c y 3	66,667 (16/24)	48,382	32,460			
N definitivo						
0, 1, 2a y 2b	54,545 (18/33)	69,237	67,253	0,037	0,071	0,057
2c y 3	80,000 (12/15)	34,599	31,606			

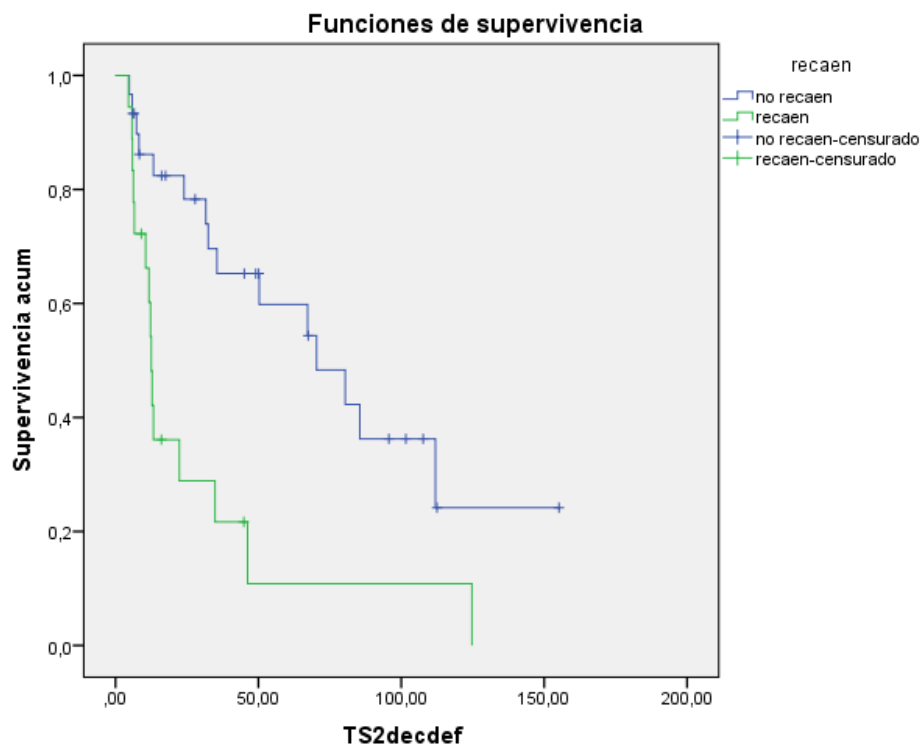
Mdn.: mediana; LR: Log Rank; BL: Breslow; TW: Tarone-Ware

Como se observa en las gráficas de 30 a 37 y en la tabla 20, no existen diferencias significativas en la supervivencia para ninguna de las dos variables transformadas en dicotómicas de N definitivo, sólo se diferencian en tres pacientes que tenían la categoría N=1 y apenas modifican los resultados. Sólo agrupándolas en una tercera opción (0, 1, 2a y 2b frente a 2c y 3) hay cierta tendencia a la significación.

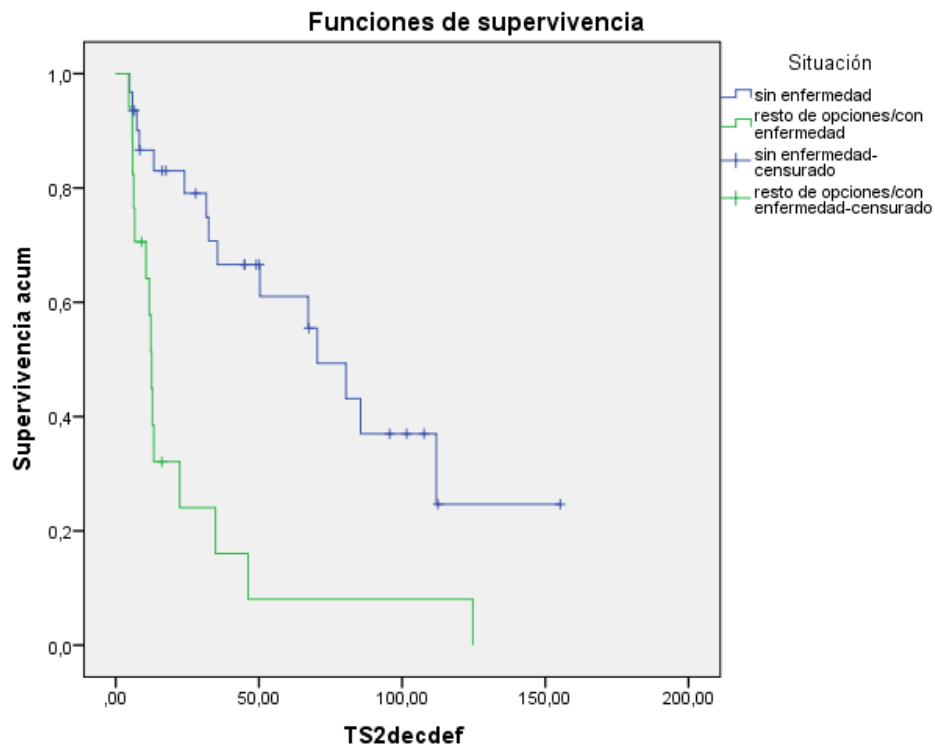
**Figura 38.** Representación gráfica de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meyer para la variable cirugía de rescate



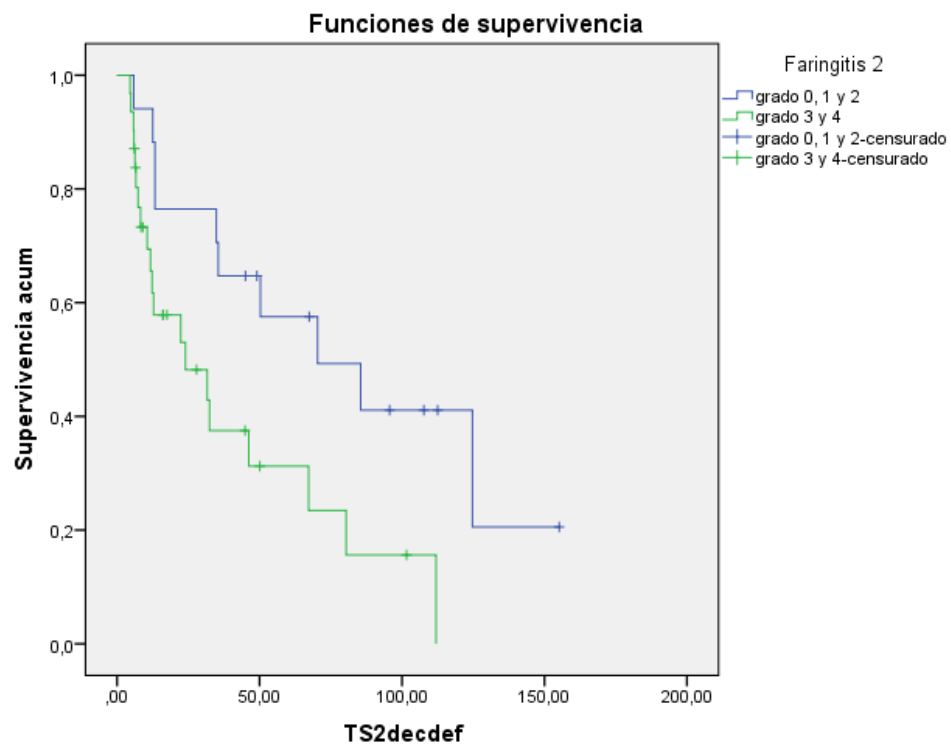
**Figura 39.** Representación gráfica de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meyer para la variable recaída.



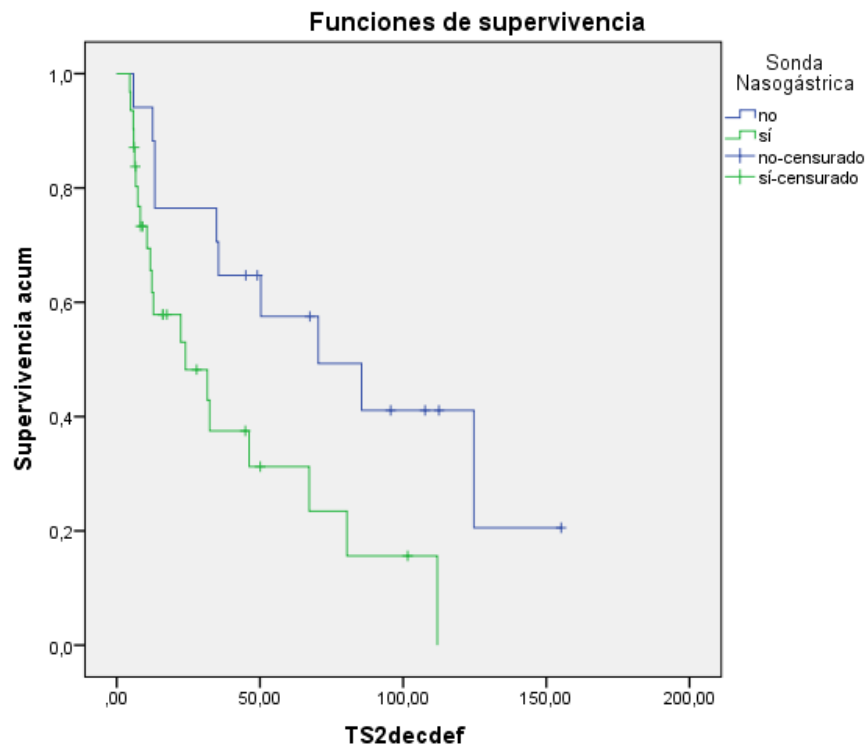
**Figura 40.** Representación gráfica de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meyer para la variable situación



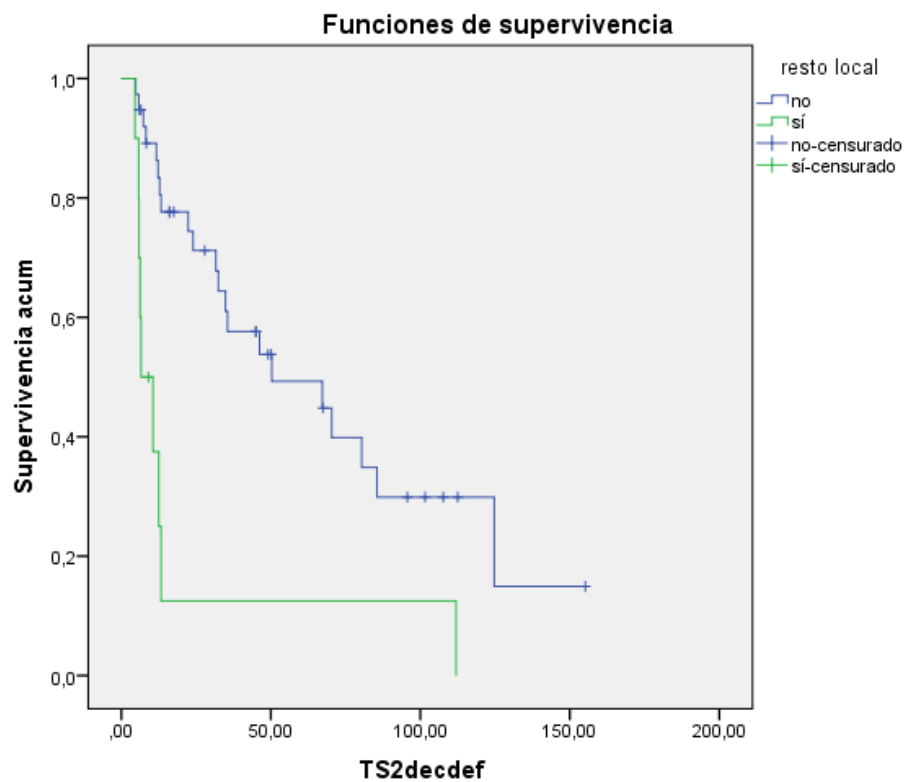
**Figura 41.** Representación gráfica de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meyer para la variable faringitis



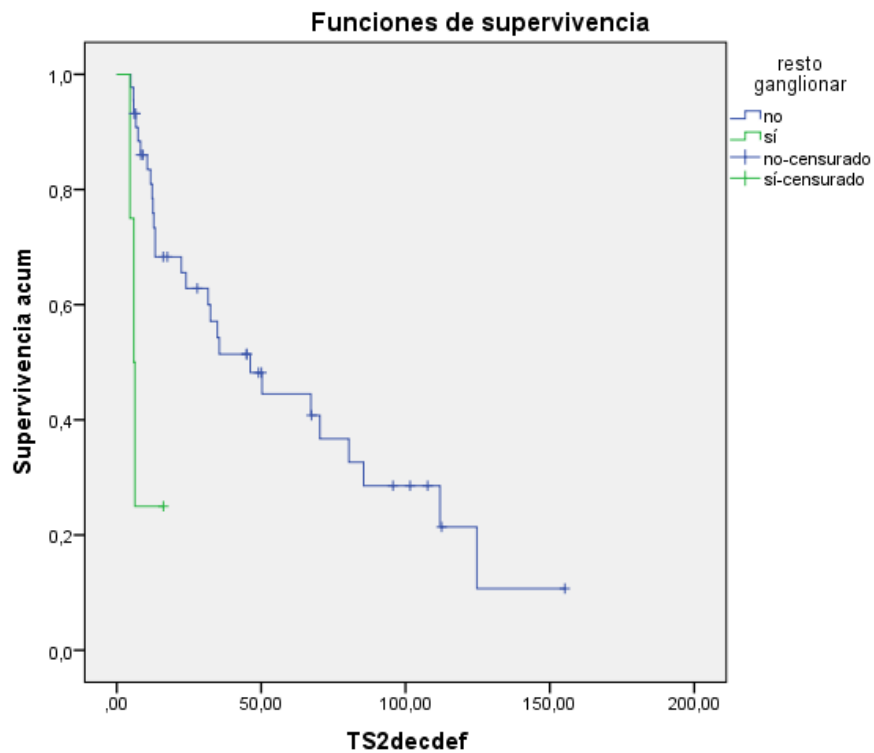
**Figura 42.** Representación gráfica de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meyer para la variable sonda nasogástrica



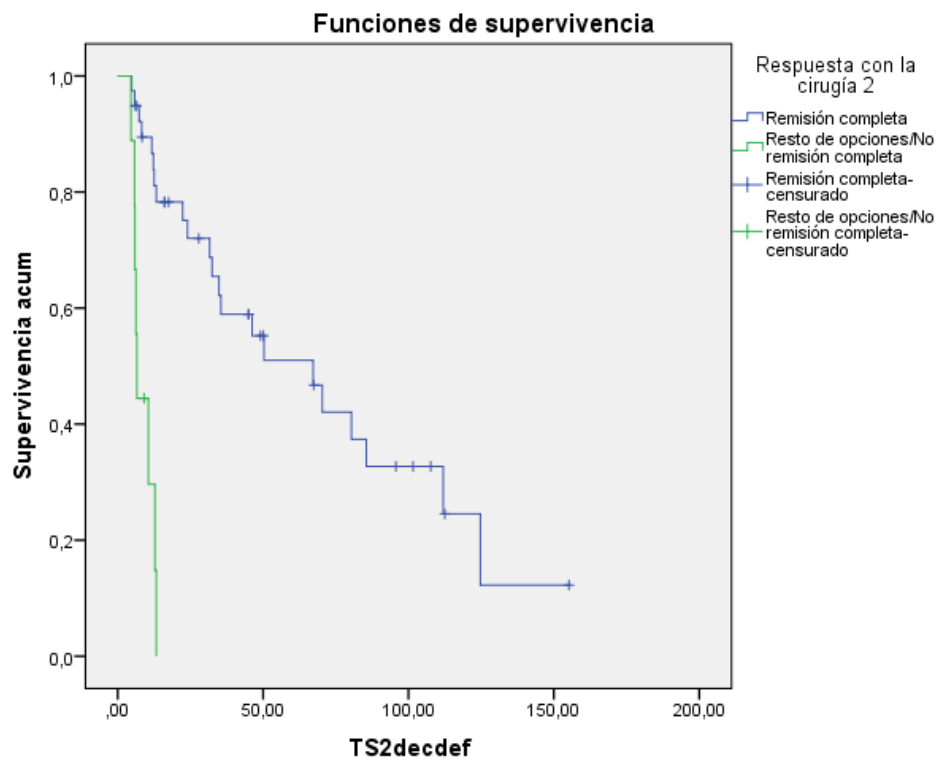
**Figura 43.** Representación gráfica de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meyer para la variable resto local.



**Figura 44.** Representación gráfica de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meyer para la variable resto ganglionar.

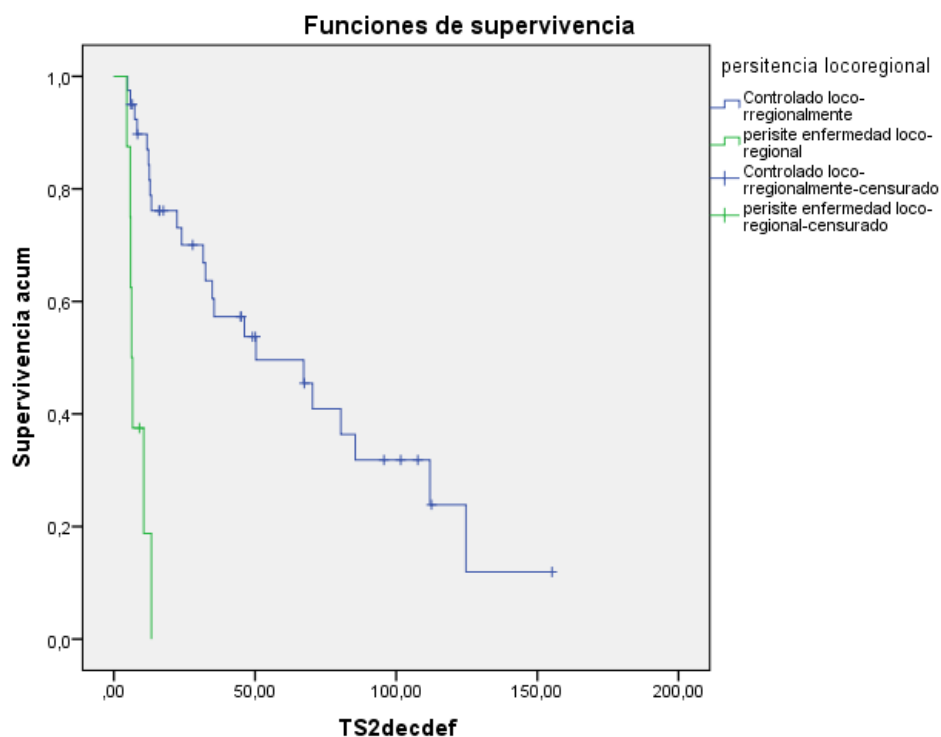


**Figura 45.** Representación gráfica de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meyer para la variable respuesta con la cirugía.

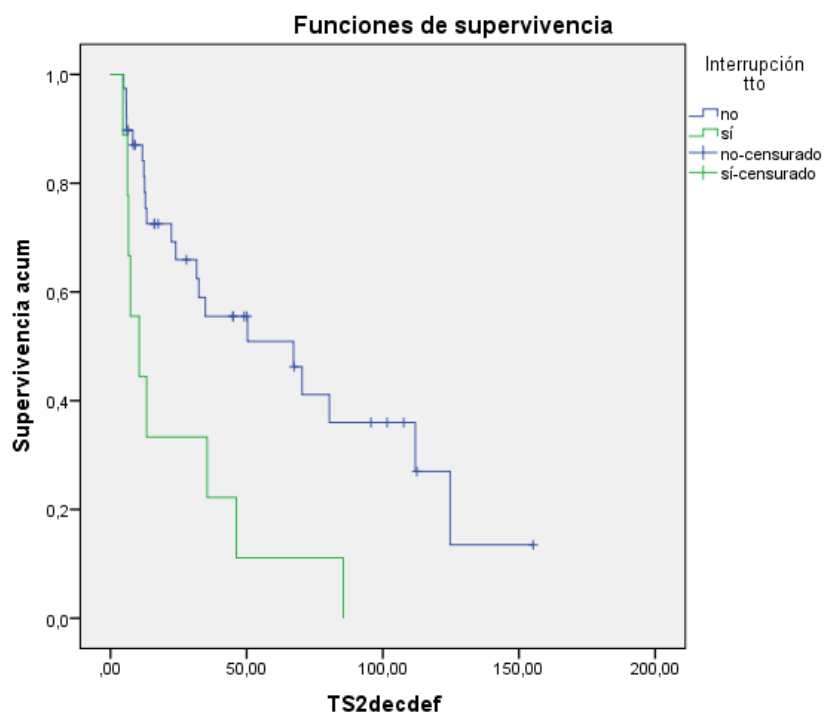




**Figura 46.** Gráfico Representación gráfica de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meyer para la variable persistencia locoregional.



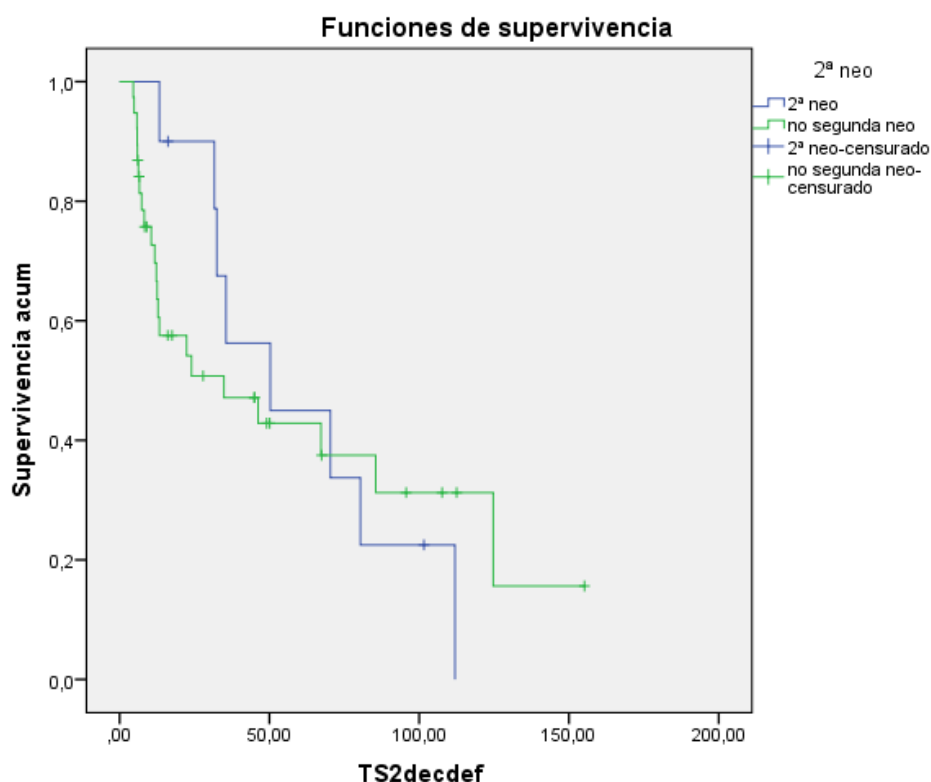
**Figura 47.** Gráfico con las curvas de supervivencia de Kaplan-Meyer para la variable interrupción del tratamiento.



No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los pacientes cuando se compararon las variables siguientes: Sexo, Extensión, Extensión radiológica, Localización global, Localización radiológica, T clínico, N clínico, N derecho, N izquierdo, T radiológico, N radiológico, N derecho radiológico, N izquierdo radiológico, T definitivo, N definitivo, N derecho definitivo, N izquierdo definitivo, Estadio, Método de evaluación, Mucositis, Laringitis, Dermatitis, Leucopenia, Neutropenia, Trombopenia, Anemia y Xerostomía; Segunda neoplasia y Radionecrosis.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los pacientes cuando se compararon las variable “segunda neoplasia” (ver Figura 48).

**Figura 48.** Representación gráfica de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la variable “segunda neoplasia”.



### *Supervivencia específica y por causa*

A continuación se presentan los porcentajes y las tasas de mortalidad global y específica por causa y sus intervalos de confianza al 95% mediante la aplicación informática EPIDAT. Es la comparación de diferencia de proporciones o razón de tasas de mortalidad entre la mortalidad global y la específica por el tumor primario. La mortalidad global es del 62,5% de los pacientes y la mortalidad específica por el tumor primario es del 33,3% esa diferencia de 29,2% es estadísticamente significativa ( $p=0,0079$ , hipótesis diferencia igual a 0). La tasa de mortalidad global es de 0,02 (0,0158) pacientes cada mes de seguimiento y la tasa de mortalidad específica por el tumor primario es 0,01 (0,0084) pacientes cada mes de seguimiento esa razón de tasas es de 1,9 (1,8750) y muestra una tendencia a ser estadísticamente significativa ( $p=0,0553$ , hipótesis razón igual a 1).

**Tabla 21.** Mortalidad, en porcentaje y tasa, por las distintas causas específicas de mortalidad.

Variable	Global	Tumor primario	No tumor	Otras	Segundo primario
<b>Exitus</b>	<b>30</b>	<b>16</b>	<b>14</b>	<b>8</b>	<b>6</b>
Pacientes (n)	48	48	48	48	48
%	<b>62,5</b>	<b>33,333</b>	<b>29,167</b>	<b>16,667</b>	<b>12,5</b>
Límite inferior IC 95%	47,763	18,956	15,267	5,082	2,102
Límite superior IC 95%	77,237	47,711	43,067	28,251	22,898
<b>Exitus</b>	<b>30</b>	<b>16</b>	<b>14</b>	<b>8</b>	<b>6</b>
Meses (n)	1895,98	1895,98	1895,98	1895,98	1895,98
<b>Tasa (mes)</b>	<b>0,0158</b>	<b>0,0084</b>	<b>0,0074</b>	<b>0,0042</b>	<b>0,0032</b>
Límite inferior IC 95%	0,0107	0,0048	0,0040	0,0018	0,0012
Límite superior IC 95%	0,0226	0,0137	0,0124	0,0083	0,0069
Tasa (año)	0,1899	0,1013	0,0886	0,0506	0,0380
Tasa (5 años)	0,9494	0,5063	0,4430	0,2532	0,1899
Tasa (10 años)	1,8988	1,0127	0,8861	0,5063	0,3798

A continuación se comparan los porcentajes y las tasas de mortalidad global y específica por tumor primario mediante la aplicación informática EPIDAT.

**Tabla 22.** Comparación de proporciones y tasas de mortalidad global con la específica por tumor primario.

Comparación	Diferencia de proporciones/ Razón de tasas			Prueba de comparación	
	Estimador	Límite inferior IC95%	Límite superior IC95%	Estadístico Z	Valor p
Proporciones	29,167	0,080	0,504	2,6559	<b>0,0079</b>
Tasas de incidencia	1,8750	1,0221	3,4396	1,9167	0,0553

A continuación se comparan los porcentajes y las tasas de mortalidad específica por tumor primario y específica por segundo primario mediante la aplicación informática EPIDAT.

**Tabla 23.** Comparación de proporciones y tasas de mortalidad específica por tumor primario con la mortalidad por segundo primario.

Comparación	Diferencia de proporciones/ Razón de tasas			Prueba de comparación	
	Estimador	Límite inferior IC95%	Límite superior IC95%	Estadístico Z	Valor p
Proporciones	20,833	0,025	0,392	2,1855	<b>0,0289</b>
Tasas de incidencia	2,6667	1,0435	6,8148	1,9188	0,0550

A continuación se muestra la supervivencia cada 6 meses hasta los 5 años por las distintas causas de mortalidad específica.

**Tabla 24.** Supervivencia cada 6 meses por las distintas causas.

Periodo		Causa de muerte				
Meses	Años	Global	Tumor primario	No tumor	Otras	Segundo primario
6	0,5	89,6	93,6	95,7	95,7	100
12	1	76,3	84	90,8	90,8	100
18	1,5	64,7	73,8	87,8	87,8	100
24	2	59,5	70,9	87,8	84,1	100
30	2,5	59,5	70,9	84,1	84,1	100
36	3	48,7	64,3	75,9	84,1	90,2
42	3,5	48,7	64,3	75,9	84,1	90,2
48	4	45,7	60,3	75,9	84,1	90,2
54	4,5	42,2	60,3	70	84,1	83,3
60	5	42,2	60,3	70	84,1	83,3
66	5,5	42,2	60,3	70	84,1	83,3
72	6	34,8	60,3	57,8	77,1	75
78	6,5	34,8	60,3	57,8	77,1	75
84	7	30,9	60,3	51,4	77,1	66,6
90	7,5	27	60,3	44,9	67,5	66,6
96	8	27	60,3	44,9	67,5	66,6
102	8,5	27	60,3	44,9	67,5	66,6
108	9	27	60,3	44,9	67,5	66,6
114	9,5	20,3	60,3	33,7	67,5	50
120	10	20,3	60,3	33,7	67,5	50

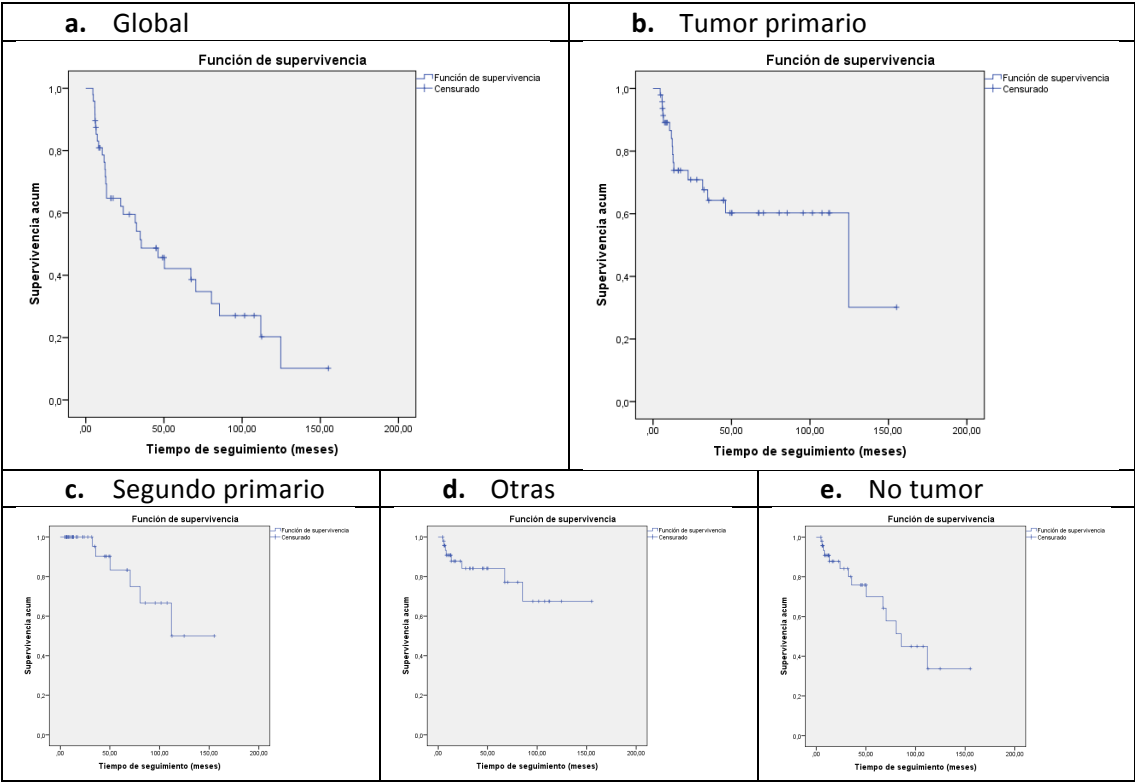
A continuación se muestra la mortalidad cada 6 meses hasta los 5 años por las distintas causas de mortalidad específica.

**Tabla 25.** Mortalidad cada 6 meses por las distintas causas.

Periodo		Causa de muerte				
Meses	Años	Global	Tumor primario	No tumor	Otras	Segundo primario
6	0,5	10,4	6,4	4,3	4,3	0
12	1	23,7	16	9,2	9,2	0
18	1,5	35,3	26,2	12,2	12,2	0
24	2	40,5	29,1	12,2	15,9	0
30	2,5	40,5	29,1	15,9	15,9	0
36	3	51,3	35,7	24,1	15,9	9,8
42	3,5	51,3	35,7	24,1	15,9	9,8
48	4	54,3	39,7	24,1	15,9	9,8
54	4,5	57,8	39,7	30	15,9	16,7
60	5	57,8	39,7	30	15,9	16,7
66	5,5	57,8	39,7	30	15,9	16,7
72	6	57,8	39,7	30	15,9	16,7
78	6,5	65,2	39,7	42,2	22,9	25
84	7	65,2	39,7	42,2	22,9	25
90	7,5	69,1	39,7	48,6	22,9	33,4
96	8	73	39,7	55,1	32,5	33,4
102	8,5	73	39,7	55,1	32,5	33,4
108	9	73	39,7	55,1	32,5	33,4
114	9,5	73	39,7	55,1	32,5	33,4
120	10	79,7	39,7	66,3	32,5	50

A continuación se muestran las curvas de supervivencia para las diferentes causas de muerte (global y específicas por causa).

**Figura 49.** Curvas de supervivencia para las diferentes causas de muerte.

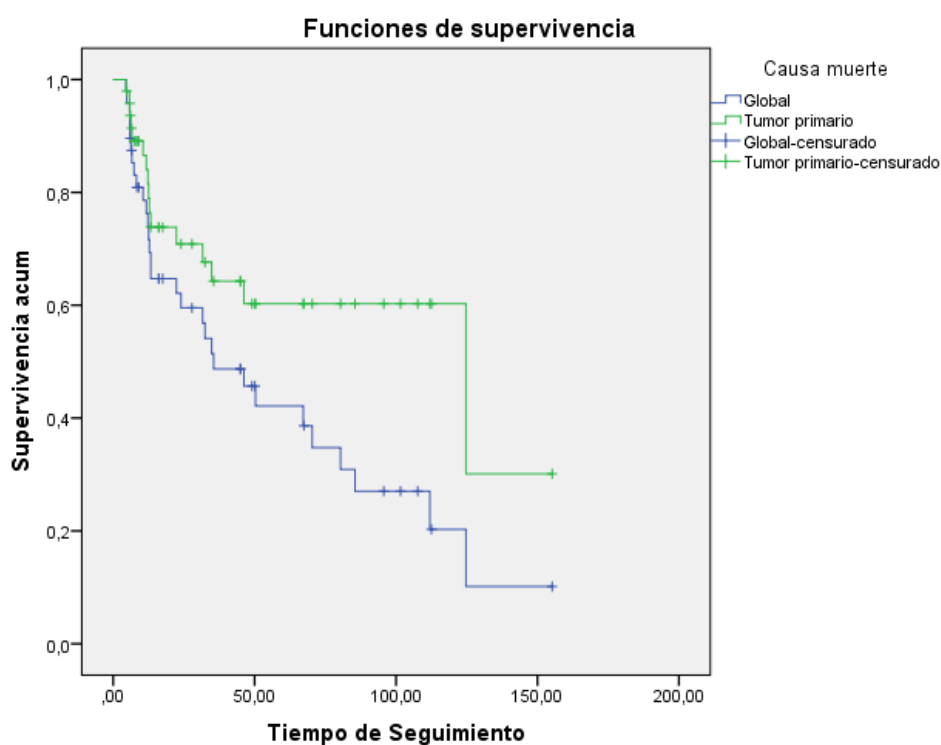


A continuación se muestran valores de la media y la mediana de la supervivencia para las distintas causas de muerte.

**Tabla 26.** Supervivencia para las distintas causas de muerte (media y la mediana).

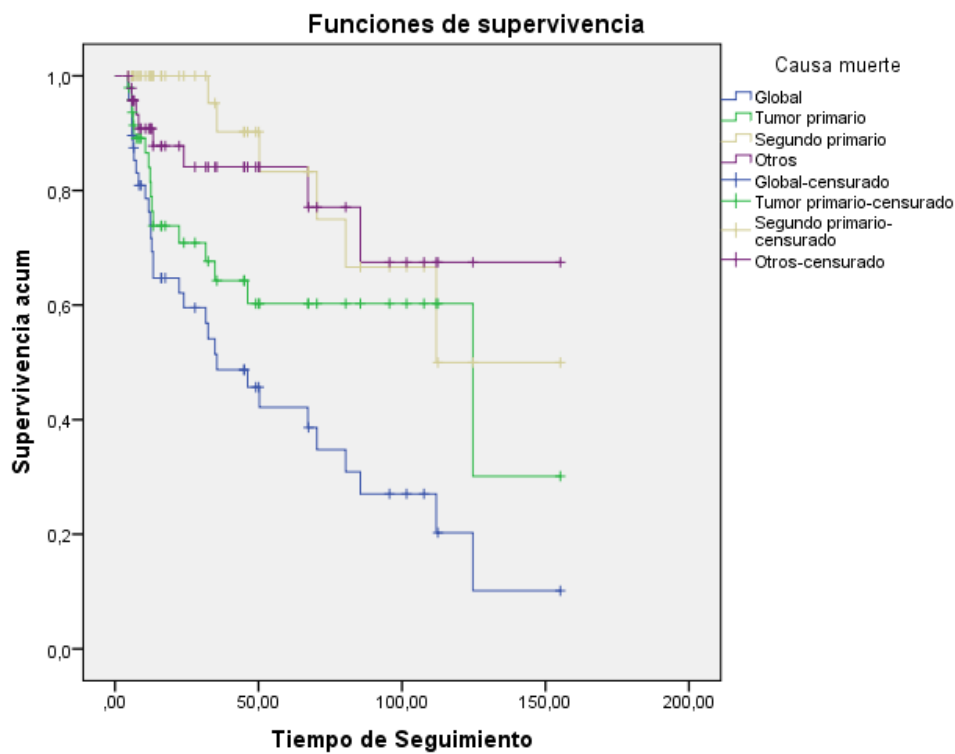
Causas de muerte	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Global	58,638	8,649	41,686	75,590	35,515	9,975	15,965	55,066
Tumor primario	91,519	11,909	68,177	114,861	124,682	56,533	13,878	235,486
Segundo primario	115,561	12,487	91,087	140,035	111,934	.	.	.
Otras	119,523	11,313	97,349	141,697	.	.	.	.
No tumor	91,610	11,561	68,950	114,270	85,487	13,739	58,559	112,415

**Figura 50.** Representación gráfica de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la supervivencia específica del tumor primario frente a global.





**Figura 51.** Representación gráfica de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meyer para la supervivencia específica del tumor primario, segundo tumor y otros frente a global.



Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los pacientes cuando se comparó la variable causa de muerte. Se comparan mediante las pruebas de Log-rank, Breslow y Tarone-Ware. En el caso de diferencias entre los resultados entre estas pruebas, daremos mayor importancia al resultado obtenido con la prueba de Breslow, como ya explicamos anteriormente en la metodología.

**Tabla 27.** Resumen de las comparaciones de las curvas de supervivencia según diferentes variables con diferencias estadísticamente significativas (en negrita).

	Exitus % (nº/n)	Media	Mdn.	LR	BL	TW
Causa de muerte						
Global	62,5 (30/48)	58,638	35,515	<0,001	<0,001	<0,001
Tumor primario	33,3 (16/48)	91,519	124,68 2			
Segundo primario	12,5 (6/48)	115,56 1	111,93 4			
Otros	16,7 (8/48)	119,52 3	-			
Causa de muerte						
Tumor primario	33,3 (16/48)	91,519	124,68 2	0,061	0,007	0,015
Segundo primario	12,5 (6/48)	115,56 1	111,93 4			
Otros	16,7 (8/48)	119,52 3	-			
Causa de muerte						
Global	62,5 (30/48)	58,638	35,515	0,036	0,133	0,079
Tumor primario	33,3 (16/48)	91,519	124,68 2			
Causa de muerte						
Tumor primario	33,3 (16/48)	91,519	124,68 2	0,033	0,002	0,006
Segundo primario	12,5 (6/48)	115,56 1	111,93 4			

Mdn.: mediana; LR: logrank; BL: Breslow; TW: Tarone-Ware.

## CASO CLÍNICO

Presentamos un caso clínico de una paciente de nuestra serie, representativo del tratamiento.

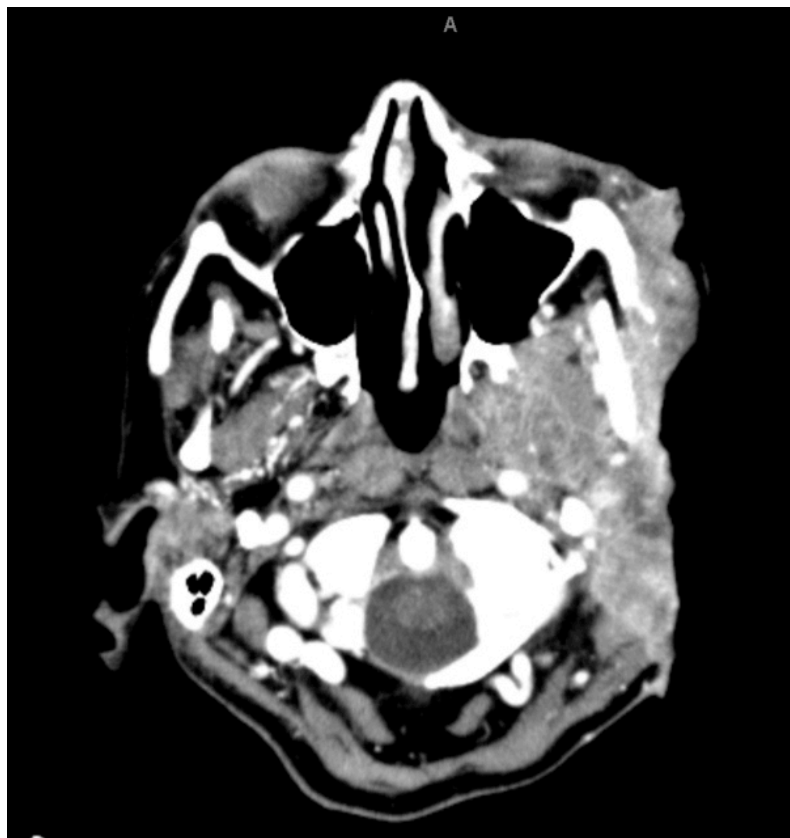
Paciente mujer de 71 años de edad, diagnosticada de carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado cutáneo con invasión ósea y neural, en estadio IV (T4aN0M0) en abril de 2012. La paciente no presentaba antecedentes médicos conocidos.

Tras realizar los estudios pertinentes, se confirmó que no existían metástasis a distancia y se explicaron a la paciente las diferentes opciones terapéuticas. La paciente decidió realizar el tratamiento según nuestro protocolo.

A continuación, mostramos unas imágenes ilustrativas.



**Fig. 1:** paciente previamente al inicio del tratamiento, presentando una tumoración hemifacial izquierda ulcerada de gran tamaño, con parálisis facial asociada y adenopatías regionales.



**Fig. 2:** imagen de la tomografía al diagnóstico donde observamos la extensa destrucción de la tumoración, desde la fosa temporal del espacio masticador con destrucción de la escama temporal y pirámide del peñasco con afectación del oído medio y destrucción de la cadena osicular. La lesión presenta afectación extraaxial de la fosa craneal media e infiltración de la unión del seno transversal y el sigmoides. Inferiormente alcanza la fosa glenoidea con destrucción del cóndilo y arco cigomático e infiltración del espacio parafaríngeo, con extensión al espacio laterocervical izquierdo y destrucción de la parótida, que no se identifica. La masa rodea a la arteria carótida interna en su segmento cervical superior en 180° sin llegar a trombosarla. La vena yugular interna se encuentra colapsada a escasos centímetros del agujero rasgado posterior. La vena yugular externa izquierda se encuentra trombosada por el tumor y éste infiltra también la porción superior del músculo esternocleidomastoideo.



Fig. 3. Aspecto tras tres dosis de quimioterapia intraarterial selectiva y 10 Gy de radioterapia.



Fig. 4: Aspecto de la lesión al finalizar el tratamiento.



Fig. 5: Revisión a los 3 meses de haber finalizado el tratamiento.



Fig. 6 y 7: Revisión de la paciente a los 6 meses de haber finalizado el tratamiento. En la figura 6 se observa el aspecto cicatricial de la lesión. En la figura 7, la paciente, que porta gafas de sol y peluca, al año del tratamiento. Se advierte la parálisis facial residual que ya presentaba al diagnóstico, debido a la infiltración tumoral del séptimo par craneal.

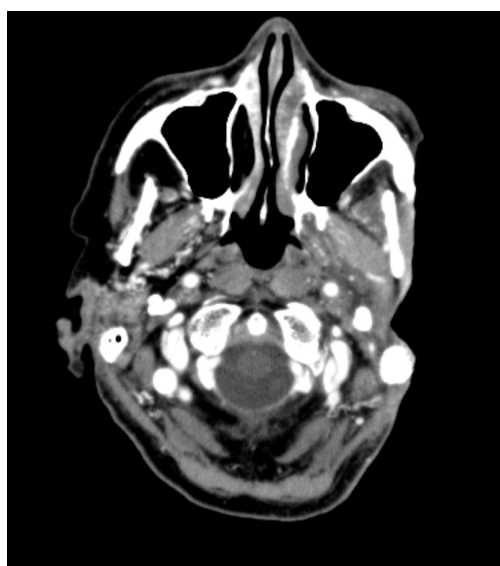
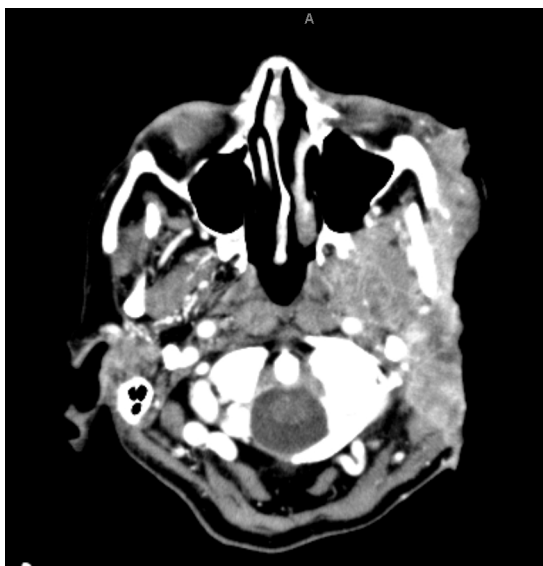


Fig. 7 y 8: Observamos imágenes comparativas del TC pretratamiento (figura 7) frente al TC realizado una vez finalizado el mismo, a los 7 meses del diagnóstico (figura 8), con desaparición de la tumoración sin evidenciarse restos tumorales ni adenopatías de características patológicas. Persisten las alteraciones óseas destructivas en la región mastoidea izquierda con estabilidad frente a las previas

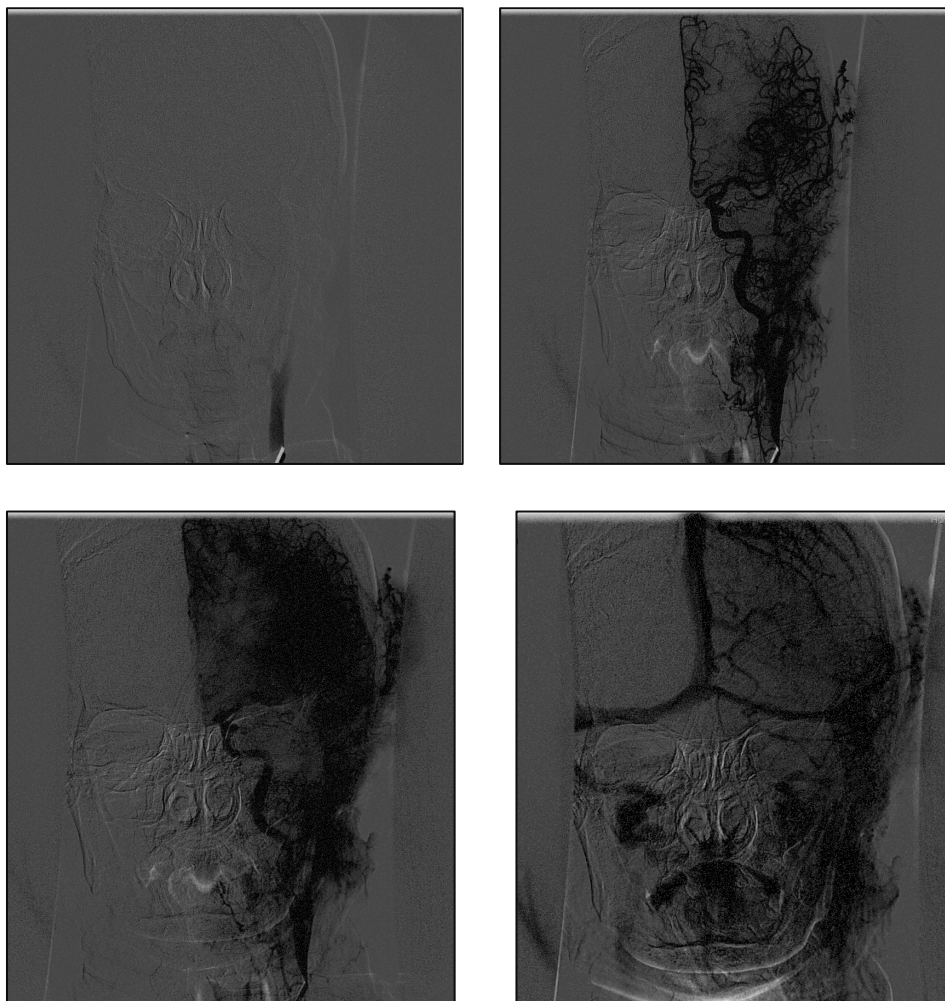


Fig. 9, 10, 11 y 12: angiografía diagnóstica para valorar la dependencia vascular del tumor, la extensión y la capacitancia. En la figura 9 se observa el catéter en el origen de arteria carótida externa. Figuras 10 y 11 nos muestran el blush tumoral. En la figura 12 se observa la fase venosa.



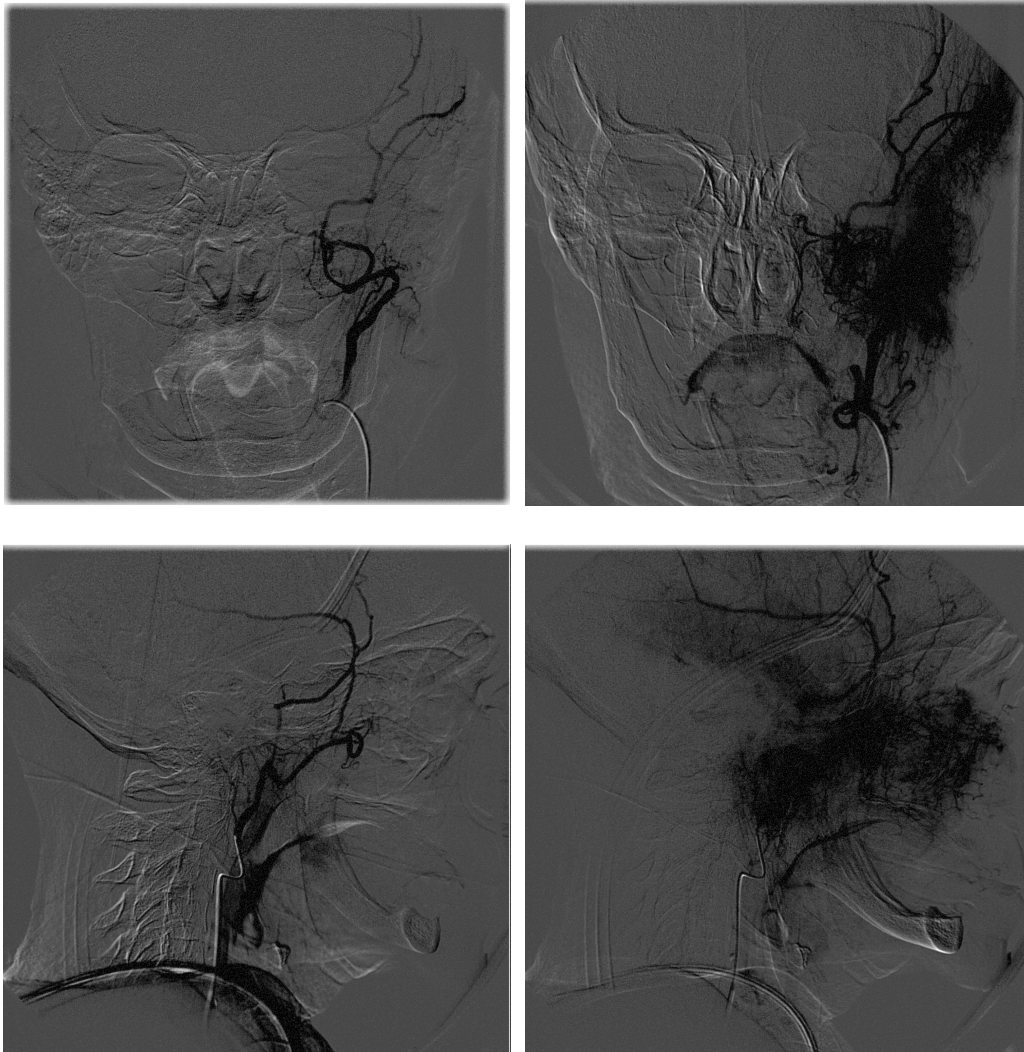


Fig. 13, 14, 15 y 16: imágenes en proyección anterior y lateral que muestran el cateterismo selectivo de la arteria maxilar interna, de la que depende la vascularización del tumor. para administrar la quimioterapia intraarterial.

La paciente actualmente se encuentra en remisión completa 5 años después del diagnóstico. Como efectos secundarios al tratamiento, presentó mucositis y dermatitis grado 2, leucopenia y anemia de grado moderado y como secuelas, xerostomía. No presentó recaídas, ni metástasis a distancia, ni otros efectos secundarios como radionecrosis.





## **DISCUSIÓN**

---

## DISCUSIÓN

El cáncer de cabeza y cuello es una entidad frecuente en nuestro medio y su presentación en estadios avanzados supone más de un 40% de los casos, de los cuales, un porcentaje importante son irresecables (Marur y Forastiere 2016)<sup>67, 83</sup>. El estándar de tratamiento en estos casos, es la quimiorradioterapia, ya que ha demostrado mejorar supervivencia que el tratamiento con radioterapia en solitario<sup>10, 84, 85</sup>, particularmente el cisplatino, que parece asociarse a mejora de la supervivencia incluso comparado con cisplatino asociado a 5-fluororacilo<sup>86</sup>. Como hemos visto en la publicación de 2015 de Chinn<sup>12</sup>, la supervivencia en los últimos 20 años apenas se ha incrementado en estos estadios y, según los últimos metaanálisis de Pignon<sup>70</sup>, la supervivencia a 5 años es menor del 40%. La organopreservación ha demostrado mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con tumores avanzados de cabeza y cuello, aunque en la mayoría de las publicaciones, la proporción de tumores originados en la cavidad oral era muy baja en estos estudios<sup>12</sup>. El tratamiento que proponemos pretende mejorar esos resultados de supervivencia en los casos en que la enfermedad está avanzada y la cirugía supondría una mutilación excesiva e incompatible con una calidad de vida adecuada.

Dos tercios de los carcinomas de cabeza y cuello se encuentran en un estadio locorregionalmente avanzado en el momento del diagnóstico, resecables y no resecables. Varias modalidades han sido descritas como tratamientos curativos, siendo el estándar de tratamiento actual la quimiorradioterapia concomitante<sup>67</sup>. La organopreservación fue liderada por el grupo de Veterans Affairs Laryngeal Cancer

Study<sup>87</sup>, que compararon de forma aleatorizada 322 pacientes entre laringuectomía vs quimioterapia de inducción, seguido de radioterapia, en el que se observó similar supervivencia en ambos grupos. Posteriormente, el grupo de Oncología Radioterápica (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG)<sup>88</sup> publicó su ensayo de organopreservación también de laringe, en el que comparaban radioterapia convencional vs quimiorradioterapia concomitante vs quimioterapia de inducción seguida de radioterapia, con tasas de control locorregional y de organopreservación mayores para el grupo de quimiorradioterapia concomitante. Estos resultados se mantienen a día de hoy, ya que el tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitante presenta mejores resultados que la quimioterapia de inducción seguido de quimiorradioterapia concomitante en los tumores localmente avanzados<sup>89</sup>, ya que la quimioterapia de inducción no ha demostrado mejorar la supervivencia ni el control locorregional, aunque sí disminuye la aparición de metástasis a distancia<sup>90</sup>.

La ventaja de la administración intraarterial de la quimioterapia sobre la estándar de forma intravenosa, es la mayor concentración del agente que puede administrarse de forma directa sobre el lecho tumoral con respecto al resto de órganos, lo que permite potencialmente una mayor eliminación de células tumorales y una menor toxicidad<sup>91</sup>. La quimioterapia de inducción (administrada por vía venosa) parece disminuir la aparición de metástasis, pero no aumenta la supervivencia global ni el control locorregional de la enfermedad, según el metanálisis de Ma et al en China<sup>90</sup>. La farmacocinética de la terapia intraarterial ha sido descrita extensamente<sup>92</sup> y los estudios de flujo dinámico vascular que siguen los principios de terapia intraarterial indican que las lesiones de cabeza y cuello son buenos objetivos para este

tipo de abordaje (Wheeler et al)<sup>93</sup>. Hay múltiples publicaciones que confirman la factibilidad de la quimioterapia intraarterial en los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello<sup>94-97</sup>. Los avances y perfeccionamiento de las técnicas de radiología intervencionista permiten la colocación de microcatéteres para infusiones rápidas supraselectivas de forma repetida en la zona tumoral con mínimas complicaciones<sup>98</sup>. En algunos centros, se realiza un test de capacitancia para establecer la velocidad máxima de infusión a la que se puede realizar la administración del cisplatino, ya que parece encontrarse en relación con la respuesta al tratamiento.

La región de cabeza y cuello es particularmente adecuada para el tratamiento con quimioterapia regional, ya que un porcentaje importante de los pacientes que presentan tumores avanzados del tracto aerodigestivo superior no presentan metástasis a distancia. Además, aproximadamente la mitad de dichos pacientes desarrollan lesiones de gran tamaño confinadas a un único sitio anatómico como la lengua, la cavidad nasal, la orofaringe o la laringe. Aunque muchos de estos pacientes presentan metástasis a los ganglios linfáticos cervicales, habitualmente es el tumor descontrolado dentro del lugar primario lo que representa una amenaza inmediata para la vida<sup>99</sup>.

Los datos obtenidos de este estudio indican que el tratamiento siguiendo el protocolo descrito administrado a pacientes con cáncer en estado avanzado de cabeza y cuello inoperable proporciona una tasa elevada de respuesta completa determinada por el examen físico, el PET-TAC y las biopsias. La tasa de respuesta completa en nuestro estudio es del 75%. Dado que las recurrencias en estos pacientes con tumores

de cabeza y cuello parecen ocurrir en los primeros 24 meses<sup>62</sup>, este protocolo parece controlar de forma efectiva la enfermedad supraclavicular, con un control locorregional del 83,3% y un porcentaje de recaídas del 35,4% (incluyendo la aparición de metástasis a distancia).

Robbins et al publican su experiencia en el año 2000<sup>62</sup> con una serie de 213 pacientes con carcinomas epidermoides de cabeza y cuello en estadios III y IV. Relatan en este trabajo una respuesta completa en el lugar primario del 80% y del 61% cervical. Presentan una tasa de recurrencias del 26%, incluyendo la aparición de metástasis a distancia, que es del 17,9%. La supervivencia global a 5 años es del 38,8% y la específica del tumor es del 53%, consiguiendo un control locorregional del 74,3%. Posteriormente, publican un ensayo multicéntrico (Multi-RADPLAT) para demostrar la viabilidad de los tiempos de infusión y radiación de su protocolo descrito previamente. En dicho estudio, consiguen realizar el protocolo en un 87% de los pacientes, obteniendo un respuesta completa global del 80% (85% primario y 87% cervical), con un control locorregional del 66%<sup>100</sup>. Realizan también un esquema similar en 25 pacientes con tumor de seno piriforme estadio III-IV con una respuesta completa del 76% y una supervivencia global del 23% y específica del 50% a 5 años<sup>101</sup>. Wilson et al<sup>102</sup>, también en Norte América, publican su ensayo en fase II con inducción secuencial de cisplatino intraarterial seguido de radioterapia, con una respuesta completa del 64,3%. Spring et al<sup>103</sup> al realizan un protocolo diferente mediante radioterapia hiperfreccionada seguida de un pulso de cisplatino intraarterial en la semana 6, con una respuesta completa en el lugar primario del 90% y cervical del 94%. Relatan un control locorregional del 80% y una supervivencia a cinco años global del 33% y causa-

específica del 42%. El grupo de la Clínica Mayo<sup>104</sup> realiza un ensayo clínico en fase I administrando quimioterapia intraarterial concurrentemente con radioterapia acelerada en pulsos, refiriendo una supervivencia del 89% en el primer año, pero con una tasa de toxicidad demasiado alta, por lo que concluyen la no viabilidad de su protocolo. El grupo de la Universidad de Florida<sup>105</sup> pone a prueba el protocolo RADPLAT en 35 pacientes con carcinoma de cabeza y cuello en estadio III y IV y un seguimiento a 4 años, con un control locorregional del 78%, una supervivencia global del 57% y causa-específica del 65%. Relatan una incidencia de radionecrosis y de necesidad de gastrostomía algo mayor que en el resto (26% ambas).

En Japón existen varios estudios con protocolos similares. Sato et al<sup>106</sup> en la Universidad de Tokyo desarrollaron la terapia trimodal en tumores de seno maxilar con administración intraarterial continua de 5-fluoracilo, radioterapia concomitante y curetaje, relatando una supervivencia a 5 años del 50%. Posteriormente otros autores publican estudios similares en carcinomas de seno maxilar pero sin igualar los resultados de Sato en cuanto a la alta tasa de supervivencia<sup>107, 108</sup>. Imai<sup>109</sup> y Korogi<sup>96</sup> introducen la infusión arterial superselectiva utilizando la técnica de Seldinger en cáncer de cabeza y cuello. Yokoyama<sup>110</sup> es el primero en publicar la administración supraselectiva de altas dosis de cisplatino intraarterial con protección sistémica de tiosulfato sódico intravenoso. Homma et al<sup>111</sup> relatan su experiencia con la infusión de cisplatino intraarterial y radioterapia convencional para pacientes con carcinomas mayormente de cavidad nasal y senos paranasales en los que la cirugía estaba contraindicada, con una supervivencia a 5 años del 69,3%.

En Europa y, basándose en los resultados de Robbins en Memphis, el grupo holandés de Rasch publica su experiencia en 2004<sup>112</sup> con 79 pacientes con cáncer de cabeza y cuello en estadio IV inoperable y un protocolo de tratamiento similar al de Robbins, obteniendo una tasa de respuesta completa del 91% y un control locorregional del 82% para el lugar primario y del 69% cervical, con una tasa de supervivencia a 3 años del 43%. En Frankfurt, Kovacs et al<sup>66</sup> publican su estudio piloto de tratamiento de cáncer de cavidad oral y orofaringe operable mediante su protocolo de un dosis de quimioterapia intraarterial neoadyuvante, seguida de cirugía radical y quimiorradioterapia convencional con docetaxel. Realizan el protocolo completo un 44% de los 73 pacientes, con una supervivencia del 74%. Posteriormente publica la asociación de la respuesta a la quimioterapia intraarterial de inducción en 187 pacientes y su relación con el pronóstico<sup>113</sup> e incluso prueban con la quimioembolización arterial de tumores de orofaringe con suspensión de cisplatino en cristal con una respuesta del 86% y baja toxicidad<sup>114</sup>.

Nuestro estudio presenta unas proporciones respecto a sexo y edad que pueden superponerse a los de la literatura. Encontramos una mayor frecuencia en pacientes varones (72,9%) frente a mujeres (29,15%), y una media de edad de 56,8 años (rango de 26 a 74 años). No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los pacientes del estudio cuando se comparan las variables edad o sexo, tal y como esperábamos. Tampoco existen diferencias estadísticamente significativas cuando comparamos estos parámetros con la respuesta al tratamiento. Esto difiere de otros algunos estudios, definen como factor de buen pronóstico en los tumores avanzados el sexo femenino<sup>115</sup>.



La localización más frecuente de presentación es la cavidad oral (72,1%), seguida de la orofaringe (22,1%). En trabajos anteriores como el publicado por Doweck et al<sup>116</sup> en 2008, utilizan un protocolo similar para el tratamiento de 155 pacientes y se compara la supervivencia y el control locorregional de pacientes con tumores de cavidad oral frente a los que presentan tumores de oro e hipofaringe, demostrando supervivencias y control locorregional similares, con un seguimiento medio de 58 meses. En ese estudio, la aparición de metástasis a distancia fue claramente menor en los primarios de cavidad oral que en el resto. En el estudio de Balm et al de 2004<sup>112</sup> relatan sus resultados en 79 pacientes de los cuales 20 presentaban un tumor primario de cavidad oral irresecable, probando una supervivencia y un control locorregional similar al resto (supervivencia del 43% a tres años y control locorregional del 82% en el primer año). Ikushima et al<sup>98</sup> también publican su experiencia en tumores de cavidad oral en 40 pacientes, con supervivencia a 3 años del 67%. La quimioterapia intraarterial parecía no ser buena opción en el caso de invasión ósea o de cartílago, pero Samant et al<sup>117</sup> publican un trabajo con 135 pacientes con tumores de cabeza y cuello tratados con el protocolo RADPLAT de los cuáles 45 presentaban invasión ósea de cartílago, sin diferencias significativas en la supervivencia ni en la tasa de respuesta completa.

Todos los pacientes de nuestro estudio presentan un carcinoma epidermoide y el grado más frecuente de diferenciación tumoral es el 2 (moderadamente diferenciado). Todos los pacientes del estudio se encontraban en estadio IV en el momento del diagnóstico. En el artículo de la universidad de Florida<sup>105</sup> los pacientes

recogidos se encontraban en estadio III y IV, esto puede incrementar la supervivencia dado el mejor pronóstico de los tumores en estadio III frente a los de estadio IV.

La media de volumen tumoral ha sido de  $89,2 \pm 58,47$  cc (en cuatro pacientes el volumen se debe a afectación cervical N3 más que al tumor local, ya que son T1 y T2 en estos 4 casos) y la mayoría (68,8%) eran unilaterales, afectando a un solo lado. Según el estudio publicado por el grupo holandés de van den Broek<sup>118</sup>, el aumento de 1 cc en el volumen tumoral implica una disminución del 2,6% en la probabilidad de control locorregional y por tanto, de supervivencia global. Los pacientes N3 presentaban mayor volumen tumoral cervical que los pacientes N1 y N2.

La respuesta completa alcanzada por nuestro protocolo es del 75%. Los pacientes con respuesta parcial en los que era posible la cirugía, ésta se lleva a cabo al finalizar el tratamiento, intentando aproximarse a los márgenes tumorales previos. En el trabajo publicado por Robbins en 1997<sup>52</sup>, realizan disección cervical a todos los pacientes con N2 o N3 al diagnóstico pero en su estudio posterior de 1998<sup>119</sup> sólo realizan la cirugía en los casos de respuesta parcial cervical y de forma planificada en todos los casos en los que existía invasión de hueso o cartílago, realizaban intervención tras el tratamiento, aunque la respuesta hubiese sido completa. Esto se debe al peor pronóstico relacionado con la afectación cervical N2 y N3<sup>120, 121</sup>, por el mayor riesgo de diseminación extracapsular asociado a las adenopatías mayores de 3 cm.

En nuestro análisis, un 50% de pacientes se presentan con N0 y N1, frente al otro 50% con N2 y N3. De la totalidad de los pacientes del estudio, solo se realiza

vaciamiento cervical a 6 de ellos, en los que la cirugía es posible, y en 2 de esos 6, no existe tumor en la pieza quirúrgica. En el trabajo publicado en 1999 por Robbins<sup>61</sup>, realizan el tratamiento con quimioterapia intraarterial y radioterapia concomitante a pacientes con enfermedad nodal avanzada (N2 y N3). Del total de 60 hemicuellos tratados, realizan vaciamiento cervical de forma planificada a la mitad de los que presentan respuesta completa (16 de 33) y en ninguno existe enfermedad cervical residual histopatológica. Realizan también vaciamiento al 86% de los que presentan respuesta parcial, de los que 4 no tienen enfermedad residual histopatológica y el resto (14) sí la presentan. De la totalidad de estos pacientes, sólo existía resto tumoral en el 25% y una única recurrencia en uno de los cuellos con vaciamiento por respuesta parcial, en un carcinoma epidermoide de seno piriforme T4N2b, en el que realizan vaciamiento cervical selectivo de niveles II a IV, y a los 4 meses presenta recurrencia en nivel V ipsilateral. En nuestra serie, realizamos vaciamiento cervical radical o vaciamiento cervical funcional de niveles I a V para evitar recurrencias. Gracias a este trabajo, se sienta la indicación de evitar la disección cervical de forma planeada en todos los pacientes con enfermedad cervical y se limita a los que presenten resto tumoral. En nuestro estudio, encontramos que no hay diferencias si comparamos la supervivencia de los pacientes con N1 y N0 frente a los N2 y 3. Sin embargo si encontramos diferencias significativas en la supervivencia al agruparlos en N0+N1+N2a+N2b frente a N2c+N3, siendo mayor la supervivencia en el primer grupo ( $p=0,03$ ).

Es importante conocer la incidencia de metástasis a distancia en los pacientes tratados mediante el esquema de quimioterapia intraarterial, dado que el agente

citotóxico se administra de forma selectiva en los vasos nutricios del tumor y el agente neutralizante se administra intravenoso, de modo que la dosis que llega al resto de los órganos es menor que en una quimioterapia intravenosa. Uno de los factores que aumenta el riesgo de diseminación a distancia es el estatus cervical, con más riesgo de metástasis si se sobrepasa el N1<sup>122</sup>. En nuestro estudio, los pacientes que presentan aparición de metástasis a distancia suponen un 10,5%, (el 60% con N2-N3), de los cuales sólo un 2,1% (un paciente) fallece por causa de dicha metástasis. Al finalizar el estudio un 31,3% de los pacientes han fallecido, con un seguimiento de 15 años, con enfermedad locorregional no controlada. En el trabajo de León et al<sup>123</sup> que un 5% de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello que alcanzan control locorregional fallecen por metástasis a distancia. Los factores que aumentan el riesgo de aparición de estos eventos según este estudio son la localización tumoral (sobre todo en hipofaringe), la extensión locorregional y la diferenciación histológica.

En el análisis de la supervivencia de nuestros pacientes, encontramos que la supervivencia global en los 15 años de la duración del estudio es de 37,5%. La supervivencia observada a 5 años es del 42,2%. La media de supervivencia libre de enfermedad es de 35,83 meses (aproximadamente 3 años), con un rango de 0 a 181 meses (15 años). La media de duración de la respuesta al tratamiento es de 35,19 meses.

La supervivencia en el grupo de respuesta completa es mayor que en el resto de grupos (parcial, no cambios, progresión) y también si agrupamos completa y parcial frente al resto. Estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ).

Encontramos que el 42,4% (33 pacientes) presentan enfermedad unilateral frente al 28,6% (14 pacientes) que presentan enfermedad bilateral. Al comparar la supervivencia de ambos grupos, encontramos que en los casos unilaterales ésta es mayor que en los bilaterales, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,01$ ). Esto probablemente se deba a la necesidad de distribuir el agente quimioterápico en los dos sistemas vasculares y al peor pronóstico de las lesiones que cruzan la línea media, pero difiere de el estudio multicéntrico de Ebrahimi et al de 2014<sup>124</sup> en el que el pronóstico de los tumores avanzados, con N2b y N2c se encontraba más influido por el número de adenopatías patológicas que por la lateralidad.

Cuando comparamos la supervivencia con diferentes variables, encontramos diferencias estadísticamente significativas en algunas de ellas. Es interesante hacer referencia a la localización tumoral, siendo lo más frecuente en nuestro estudio el tumor primario de lengua, que no se encuentran diferencias significativas en la supervivencia al comprar el origen del tumor primario. Sin embargo, sí muestra diferencias significativas la supervivencia comparada por lateralidad, siendo mayor en los pacientes que presentan enfermedad unilateral y en los que la administración de la quimioterapia se hace en sólo un sistema arterial y no de forma bilateral. En cuanto al grado tumoral, según los análisis de comparación de supervivencia, aparentemente la supervivencia es menor en los grados 0 y 1 frente a los grados 2 y 3 de diferenciación ( $p<0,001$ ). Esto no parece lo esperable, dado que los grados 2 y 3 corresponden a menor diferenciación de las células tumorales y, por tanto, mayor agresividad y mayor

capacidad potencial de metastatizar, lo que implicaría peor pronóstico<sup>125</sup>. Quizá esto pueda relacionarse con el mayor efecto del tratamiento quimioterápico sobre células con gran capacidad de división, que en este caso serían pobremente diferenciadas.

Respecto a la supervivencia comparada con la respuesta al tratamiento, existen diferencias significativas evidentes ( $p < 0,001$ ). Los pacientes que presentan respuesta completa al tratamiento presentan mayor supervivencia que los que presentan respuesta parcial, progresión o los que no muestran cambios. También existen diferencias significativas cuando agrupamos la respuesta en completa o parcial frente a sin cambios y progresión, siendo mayor en el primer grupo que en el segundo. Esto es lo esperable, dado que no se produce respuesta al tratamiento, el pronóstico empeora. La mayor diferencia en las cifras de supervivencia comparadas por respuesta ocurre entre el primer y el quinto año tras el tratamiento.

Cuando comparamos la supervivencia según la persistencia de resto tumoral tras el tratamiento, también observamos diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). La necesidad de cirugía tras el protocolo debida a respuesta parcial implica menor supervivencia si lo comparamos frente a los pacientes que no precisan intervención. Lo mismo ocurre si evaluamos las recaídas, los pacientes con recidiva tumoral presentan una menor supervivencia que los pacientes que se mantienen en remisión más tiempo.

En cuanto a la aparición de segundas neoplasias, es evidente que es más frecuente en este grupo de pacientes que en la población normal<sup>126-129</sup>. Esto se debe a

que los factores de riesgo para los tumores de cabeza y cuello son comunes y también lo son con otros tumores malignos como puede ser el cáncer de pulmón (segunda neoplasia más frecuente en estos pacientes con un 45,8% de frecuencia), esófago (10,3%) o vejiga y tienen un impacto negativo en la supervivencia global de estos pacientes<sup>130</sup>. En nuestro estudio, observamos que 10 de los pacientes presentan una segunda neoplasia durante el seguimiento, un 20,83%. Si valoramos la mortalidad, encontramos que el porcentaje de fallecimientos debidos al tumor primario es del 33,3% y el debido a la aparición de una segunda neoplasia es del 12,5%, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Al comparar la supervivencia global frente a la supervivencia específica debida al tumor primario, encontramos diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,002$ ). Así, supervivencia debida al tumor primario es mayor que la global, lo que nos indica que existen otras causas de fallecimiento que son ajenas al tumor primario y que nos causan el fallecimiento de más pacientes de lo esperado sólo por el tumor primario. La diferencia es mayor sobre todo entre los 4 y 10 años de seguimiento, donde la supervivencia global va disminuyendo y la específica se mantiene estable. Si miramos los valores a 5 años, la supervivencia global es del 42,2% y la específica es de 60,3%, que se mantiene estable hasta los 10 años.

Si comparamos todas las causas de muerte, observamos que la mortalidad global es del 62,5%, mientras que las mortalidades por causa específica son: 33,35% para el tumor primario, 12,5% para segundas neoplasias y 16,7% para otras causas no relacionadas (generalmente enfermedades cardiopulmonares). Al comparar estas mortalidades, encontramos que las diferencias son estadísticamente significativas

( $p < 0,001$ ). Según lo referido anteriormente, sólo 1 de los pacientes (un 2,1%) fallece por causa de la enfermedad diseminada.

Es interesante también mencionar los hallazgos encontrados al realizar el análisis de concordancia entre la estadificación clínica y radiológica con el estadio definitivo, observando que la mayor concordancia se da entre el estadiaje radiológico y el definitivo, y es menor para el clínico y el definitivo.

El uso de protocolos de organopreservación en el manejo del cáncer de cabeza y cuello permite preservar estructuras necesarias para la deglución y el habla. En pacientes en los que se usa un protocolo de quimioterapia intraarterial con radioterapia no se observan diferencias significativas con respecto a tratamientos con quimioterapia en la deglución, parece que los pacientes en tratamiento intraarterial tendrían peor deglución al finalizar el tratamiento y ésta mejoraría con el tiempo. En cuanto a la fonación, parece que podría afectar más a la movilidad fina de la lengua en los sonidos como /s/ y /z/, según Newman et al<sup>131</sup>.

El análisis de la toxicidad y efectos adversos es muy importante en estos estudios, ya que influyen notablemente en la calidad de vida de los pacientes. La organopreservación no es sinónimo de preservación de la función, ya que el mantenimiento de la anatomía no asegura el mantenimiento del correcto funcionamiento de los órganos afectados por el tratamiento. La calidad de vida en una consideración muy importante en el manejo del cáncer de cabeza y cuello, ya que se enfrentan a la pérdida de funciones y de la estética que son muy importantes para



realizar una vida normal (Rathod et al<sup>132</sup>). La calidad de vida se ha descrito como la diferencia entre las expectativas del paciente y la experiencia presente<sup>133</sup> y, según la Organización Mundial de la Salud, es una valoración multidimensional y subjetiva del impacto de un tratamiento en la vida del paciente, englobando la salud física, psíquica, social y emocional. La medida y comparación de la calidad de vida es difícil por la falta de uniformidad de los estudios pero encontramos una comparativa entre quimioterapia intraarterial e intravenosa en el estudio multicéntrico de Ackerstaff et al<sup>134-136</sup> que han publicado en distintos trabajos según el seguimiento mayor o menor. Encuentran que el deterioro de la calidad de vida que se produce en estos pacientes mejora a partir del primer año de seguimiento y permanecen estables pasado ese tiempo, exceptuando la xerostomía, que comienza a mejorar pasados 5 años. Los pacientes tratados mediante infusión intraarterial presentan menores problemas de náuseas y vómitos que los que reciben infusión intravenosa, sin hallarse otras diferencias significativas. La mayoría de los artículos refieren que la calidad de vida global vuelve a la basal previa al tratamiento tras el primer año del mismo (Van der molen et al<sup>137</sup>).

Sólo existe una complicación en nuestro estudio que se produce directamente por la administración intraarterial y se trata de una oclusión de la arteria lingual con necrosis asociada. El paciente falleció por complicaciones respiratorias y de su alcoholismo unas semanas después. No encontramos accidentes cerebrovasculares ni disrupciones arteriales en nuestro estudio, que se describen en otros trabajos<sup>96</sup>. Evaluamos la aparición de diferentes efectos de toxicidad, dando como grave los grados 3 y 4 (clasificación de la OMS). Aparece mucositis grave en un 60,4% de los

pacientes, faringitis grave en el 64,6%, dermatitis 16,7%, leucopenia un 66,7%, neutropenia un 62,5%, trombopenia un 20,8%, anemia un 70,8% y no existen casos de laringitis grave, dándose sólo un 6,3% de casos de grado 1 y 2. El 75% de los pacientes presentan xerostomía, pero sólo un 45,8% es de grado 3-4. Existe disfagia de grado III en el 22,9% de los pacientes. La disfagia es una complicación frecuente y que en un tercio requiere alimentación enteral ya sea por gastrostomía o por sonda nasogástrica. Puede prevenirse con ejercicios previamente al tratamiento según el artículo publicado por Ohba et al<sup>138</sup>. Un 64,6% presentan faringitis grado 3-4, que coincide con el porcentaje exacto de pacientes que requieren la colocación de una sonda nasogástrica de alimentación. Existe necrosis ósea asociada a radioterapia en 6 pacientes (un 12,5% presentan osteorradionecrosis), menor que en otros trabajos en que se encuentra alrededor del 26%, como en el publicado por Rabanni et al<sup>105</sup>. La xerostomía es la toxicidad crónica más frecuente en estos pacientes, al igual que en pacientes tratados con radioterapia y quimioterapia intravenosa<sup>139</sup> y es más frecuente en pacientes con cuellos positivos ya que se encuentra ligada a la dosis<sup>140</sup>.

Si evaluamos los eventos de toxicidad en relación con la supervivencia, encontramos que existen diferencias significativas en relación con eventos de toxicidad moderados-graves. Observamos que los pacientes que presentan faringitis de grado moderado-grave presentan una supervivencia menor que los que no presentan faringitis o lo hacen en grado leve o leve-moderado. La variable faringitis de grado 3 y 4 es superponible a la necesidad de sonda nasogástrica de alimentación por imposibilidad de alimentación oral, por lo que podríamos relacionar la necesidad de alimentación enteral por imposibilidad de alimentación oral consecuente con una

menor supervivencia. Esto es más frecuente en tratamientos de radioterapia acelerada, con mayor porcentaje de mucositis y de necesidad de sonda de alimentación (Rasch et al<sup>141</sup>). La radiodermatitis, la laringitis, los eventos de toxicidad hematológica (leucopenia y neutropenia, trombopenia, anemia) y la xerostomía no presenta diferencias significativas en la supervivencia.

Respecto a las limitaciones que presenta nuestro estudio, encontramos fundamentalmente el tamaño pequeño de la muestra, el largo tiempo de reclutamiento, la falta de información respecto al estatus de virus del papiloma humano y la no realización de cuestionarios de calidad de vida oficiales y estandarizados desde el principio del estudio.

Nuestro estudio presenta una muestra n=48 pacientes. No es una muestra grande, pero no difiere de otros trabajos publicados al respecto donde la muestra no suele sobrepasar los 50-60 pacientes. Encontramos trabajos con muestras mucho mayores (entre 100 y 230 pacientes) como los publicados por los equipos de Robbins, Rasch o Kóvacs, pero que se trata de trabajos multicéntricos y en países en los que este tratamiento se realiza en multitud de centros especializados. En el caso concreto de España, los estudios multicéntricos no son la norma y este tratamiento se lleva a cabo en muy pocos lugares de nuestro territorio nacional, lo que dificulta obtener muestras más grandes. A día de hoy y con nuestro tamaño muestral es difícil sacar conclusiones extrapolables, pero la importancia de nuestro estudio radica en la disminución de la toxicidad y las secuelas y el porcentaje de supervivencia muy prometedor.

Otra posible limitación del estudio es el largo periodo de reclutamiento de pacientes, 15 años, durante los que puede haberse producido cambios en el manejo de los pacientes introduciendo diferencias entre los pacientes iniciales y finales. Aunque al revisar por fechas de inicio y fin, no encontramos diferencias significativas.

Respecto al virus del papiloma humano, sería interesante disponer del estatus de los pacientes para poder realizar análisis más exhaustivos comparando los tumores positivos y negativos. En nuestro estudio, no disponemos de este dato para los pacientes antiguos, por lo que no hemos utilizado los recientes para no cometer un sesgo. Las últimas investigaciones de Low et al<sup>142</sup> en cuanto este virus y su relación con el cáncer de cabeza y cuello intentan esclarecer la forma en la que contribuye a mejorar el pronóstico. La mayoría de las investigaciones actuales se centran en las contribuciones del virus a la modulación de la célula infectada a través de la supresión de la proteína p53 y Rb, siendo las alteraciones en la reparación del ADN celular menos estudiadas y continúan existiendo lagunas en la comprensión de sus mecanismos de carcinogénesis. Se ha evidenciado también la significación pronóstica de la sobreexpresión de c-Met (el factor de transición mesenquimal-epidérmico) en los tumores localmente avanzados de cabeza y cuello, que se relaciona con mal pronóstico y predice peor supervivencia libre de enfermedad en tumores con p16 negativa y independientemente del estatus para EGFR<sup>143</sup>. En estudios recientes como el publicado por Spreafico et al<sup>144</sup> en 2016, parece requerirse una dosis mayor en el tratamiento de carcinomas epidermoides de cabeza y cuello que son VPH positivos frente a los negativos. Aparentemente la supervivencia globales mayor para los

tumores con positividad para VPH en cualquier dosis de cisplatino. Los agentes biológicos son el avance más reciente en estos tumores de cabeza y cuello, siendo el más estudiado el cetuximab, un anticuerpo monoclonal que bloquea específicamente el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR). El Erlotinib es un potente inhibidor de la EGFR-tyrosin kinasa, activo por vía oral que se ha utilizado como tratamiento conjunto al protocolo de quimioterapia intraarterial y radioterapia concomitante (RADPLAT) sin éxito<sup>145</sup>.

Hubiésemos encontrado muy interesante evaluar la calidad de vida en estos pacientes, pero no registramos en la base de datos un índice sintético o variable resumen de calidad de vida desde el principio del estudio hace 15 años y muchos de los pacientes han fallecido sin resolver un cuestionario estándar. En cambio evaluamos indirectamente la calidad de vida analizando las variables clínicas y sobre la toxicidad de las que disponemos como ya hemos explicado anteriormente y encontramos que nuestros resultados son similares a otros estudios.

La viabilidad de la infusión de cisplatino intraarterial ha sido establecida y un gran número de estudios la han relatado. Demasiado a menudo, los principios farmacológicos fundamentales de la terapia intraarterial han sido ignorados y las tasas de supervivencia y respuesta no han sido superiores a la administración intravenosa de una manera convincente. El entusiasmo por la quimioterapia intraarterial en el cáncer de cabeza y cuello ha disminuido también por problemas técnicos debidos a la colocación de catéteres de infusión, ya que algunos estudios implicaban cateterizaciones externas de la arteria carótida externa con o sin dispositivos

implantables internos con el aumento consecuente de trombosis e infección. Afortunadamente, los avances técnicos en radiología vascular permiten ahora la infusión arterial repetida de forma segura mediante microcateterizaciones de arterias nutricias de pequeño tamaño.

El estudio reciente más importante es el que Rasch publica en 2016<sup>140</sup>, aunque había publicado en 2010 unos resultados preliminares<sup>146</sup>. Un estudio multicéntrico en fase III randomizado que compara 237 pacientes distribuidos en dos brazos de tratamiento: quimioterapia intraarterial y radioterapia concomitante o quimioterapia intravenosa y radioterapia concomitante (en ambos casos radioterapia de intensidad modulada). El seguimiento es a 90 meses y encuentran diferencias en la supervivencia a diez años (32% en el grupo de intraarterial frente a 20% del grupo de intravenosa) pero no estadísticamente significativas. Tampoco existen diferencias de significación en cuanto al control locorregional en los dos grupos. El beneficio de la infusión intraarterial en su publicación se limita a los tumores que presentan un volumen mayor de 30 cc, que es el caso del 100% de nuestra muestra. Presentan un 38% de toxicidad grado 3-4, y encuentran que la toxicidad es mayor en los pacientes tratados mediante quimioterapia intravenosa, particularmente la disfagia, la esofagitis y la toxicidad renal. En este caso tampoco refiere el estatus de VPH, lo que es una limitación en su estudio<sup>147</sup>. El buen pronóstico de los tumores con VPH positivo puede enmascarar algunas diferencias en el tratamiento de estos tumores<sup>148</sup>.

Por lo tanto, pese a que la quimioterapia intraarterial no ha sido superior a la intravenosa globalmente en el estudio citado anteriormente, presenta menos efectos secundarios y toxicidad que los protocolos habituales de infusión intravenosa. Más

investigaciones deben realizarse y los ensayos prospectivos pueden arrojar algo más de luz y establecer las indicaciones concretas en las que existe mayor beneficio. Resaltamos la superioridad de la infusión intraarterial en los casos en los que el volumen tumoral superaba los 30 ml, ya que en nuestro estudio, todos los pacientes presentaban tumores con un volumen superior a dicha cifra, incluyendo el tumor primario y la afectación cervical, ya que existen 4 casos con T1N3 y T2N3, que también cumplen un volumen tumoral mayor de 30cc incluyendo la afectación ganglionar cervical.

## **CONCLUSIONES**

---





## CONCLUSIONES

1. La supervivencia global y específica a cinco años de este estudio es superior a otros protocolos de quimioterapia intraarterial y radioterapia concomitante de cabeza y cuello.
2. Los datos obtenidos indican que el tratamiento siguiendo el protocolo descrito proporciona una tasa de respuesta completa y de control locorregional mayor y una tasa de metástasis a distancia menor que en otros esquemas de tratamiento tradicionales.
3. Encontramos que los fallecimientos por causas diferentes del tumor primario suponen la mitad de las muertes del estudio, fundamentalmente debidas a la aparición de segundas neoplasias primarias y a eventos cardiopulmonares no relacionados con la enfermedad estudiada.
4. Los factores que se relacionan con peor pronóstico y, por lo tanto, menor supervivencia son la afectación bilateral y la enfermedad cervical avanzada (pacientes N2c y N3).
5. Encontramos eventos de toxicidad aguda y crónica en menor medida que en los protocolos de tratamiento tradicionales que usan quimiorradioterapia sistémica y con una tolerancia aceptable por parte de los pacientes incluidos.
6. Podemos concluir que el tratamiento mediante nuestro protocolo de quimioterapia intraarterial y radioterapia concomitante es factible, eficaz y predecible en pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello que se encuentran en estadio IV y son inoperables.



## **BIBLIOGRAFIA**

---

## BIBLIOGRAFIA

1. Navarro Vila C. TRATADO DE CIRUGIA ORAL Y MAXILOFACIAL. 2009.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer*. 2010;127(12):2893-917.
3. Howlander N ea. SEER cancer statistics review (CSR) 1975-2011. Bethesda (MD): National Cancer Institute. 2014.
4. Rettig EM, D'Souza G. Epidemiology of head and neck cancer. *Surgical oncology clinics of North America*. 2015;24(3):379-96.
5. Beachler DC, Abraham AG, Silverberg MJ, Jing Y, Fakhry C, Gill MJ, et al. Incidence and risk factors of HPV-related and HPV-unrelated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in HIV-infected individuals. *Oral oncology*. 2014;50(12):1169-76.
6. Hayes DN, Van Waes C, Seiwert TY. Genetic Landscape of Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancer and Comparison to Tobacco-Related Tumors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(29):3227-34.
7. Simard EP, Torre LA, Jemal A. International trends in head and neck cancer incidence rates: differences by country, sex and anatomic site. *Oral oncology*. 2014;50(5):387-403.
8. Mehanna H, Beech T, Nicholson T, El-Hariry I, McConkey C, Paleri V, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer--systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head & neck*. 2013;35(5):747-55.
9. SB E. American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. . 2010.
10. Pfister DG, Ang K, Brockstein B, Colevas AD, Ellenhorn J, Goepfert H, et al. NCCN Practice Guidelines for Head and Neck Cancers. *Oncology*. 2000;14(11A):163-94.
11. Pulte D, Brenner H. Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis. *The oncologist*. 2010;15(9):994-1001.
12. Chinn SB, Myers JN. Oral Cavity Carcinoma: Current Management, Controversies, and Future Directions. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(29):3269-76.
13. Fischer CA, Kampmann M, Zlobec I, Green E, Tornillo L, Lugli A, et al. p16 expression in oropharyngeal cancer: its impact on staging and prognosis compared with the conventional clinical staging parameters. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21(10):1961-6.
14. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *The New England journal of medicine*. 2010;363(1):24-35.

15. O'Rorke MA, Ellison MV, Murray LJ, Moran M, James J, Anderson LA. Human papillomavirus related head and neck cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *Oral oncology*. 2012;48(12):1191-201.
16. Montero PH, Patel SG. Cancer of the oral cavity. *Surgical oncology clinics of North America*. 2015;24(3):491-508.
17. Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2002;52(4):195-215.
18. Suárez C G-CL. Tratado de ORL y cirugía de cabeza y cuello. Ed médica Panamericana. 2007;I.
19. H. Rouviere AD. Anatomía Humana descriptiva, topográfica y funcional. Ed Masson. 2005;I.
20. Janfaza P. *Surgical Anatomy of the Head and Neck*. 2011.
21. Castelnovo P DI, Tschabitscher M. *Surgical anatomy of the Internal Carotid Artery*. 2013.
22. F OL. Anatomía Humana. Ed Científico-médica. 1985;I y III.
23. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics, 1995. *CA: a cancer journal for clinicians*. 1995;45(1):8-30.
24. Forastiere AA. Head and neck cancer: overview of recent developments and future directions. *Seminars in oncology*. 2000;27(4 Suppl 8):1-4.
25. Head and Neck Contracts Program: Adjuvant Chemoradiation for Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. 1987;60:301-311. *Cancer*. 1987;60:301-11.
26. Ahmed KA, Robbins KT, Wong F, Salazar JE. Efficacy of concomitant chemoradiation and surgical salvage for N3 nodal disease associated with upper aerodigestive tract carcinoma. *The Laryngoscope*. 2000;110(11):1789-93.
27. Marcial VA, Pajak TF. Radiation therapy alone or in combination with surgery in head and neck cancer. *Cancer*. 1985;55(9 Suppl):2259-65.
28. Navarro Vila C, Martinez-Alegria J, Suner Machado M. Preoperative chemotherapy in head and neck cancer. *Journal of maxillofacial surgery*. 1986;14(3):171-6.
29. Decker DA, Drelichman A, Jacobs J, Hoschner J, Kinzie J, Loh JJ, et al. Adjuvant chemotherapy with cis-diamminodichloroplatinum II and 120-hour infusion 5-fluorouracil in Stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 1983;51(8):1353-5.
30. Ensley JF, Jacobs JR, Weaver A, Kinzie J, Crissman J, Kish JA, et al. Correlation between response to cisplatinum-combination chemotherapy and subsequent radiotherapy in previously untreated patients with advanced squamous cell cancers of the head and neck. *Cancer*. 1984;54(5):811-4.
31. Jacobs JR, Weaver A, Ahmed K, Crissman J, Ensley JF, Kish JA, et al. Proto-chemotherapy in advanced head and neck cancer. *Head & neck surgery*. 1987;10(2):93-8.
32. SECOM. Protocolos Clínicos de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial. 2015.
33. Laramore GE, Scott CB, al-Sarraf M, Haselow RE, Ervin TJ, Wheeler R, et al. Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: report on Intergroup Study 0034. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1992;23(4):705-13.

34. Ariyan S. Further experiences with the pectoralis major myocutaneous flap for the immediate repair of defects from excisions of head and neck cancers. *Plastic and reconstructive surgery*. 1979;64(5):605-12.
35. Ariyan S. The pectoralis major myocutaneous flap. A versatile flap for reconstruction in the head and neck. *Plastic and reconstructive surgery*. 1979;63(1):73-81.
36. Demergasso F, Piazza MV. Trapezius myocutaneous flap in reconstructive surgery for head and neck cancer: an original technique. *American journal of surgery*. 1979;138(4):533-6.
37. Demergasso F PM. Colgajo cutáneo aislado a pedículo vascular en cirugía reconstructiva de cabeza y cuello. *Rev Argent Cirug*. 1977;20:12-32.
38. F D. Colgajo Cutáneo trapecial y osteocutáneo trapecial en reconstrucción por cáncer bucocervicofacial. *Rev iberoam Cir Oral Maxilofac*. 1981;3:1-8.
39. Navarro Vila A BA, Calderón J, López de Atalaya FJ, Salmerón J, Barrios JM. Aesthetic and Functional Reconstruction with trapezius Osteomyocutaneous flap and dental implants in oral cavity cancer patients. *J Craniomaxillofac Surg*. 1996;24:322-9.
40. Navarro Vila C, Zarate Salazar J, Molini Dezotti D, Martinez Alegrio J, Izaguirre Espinozo H, Suner Machado M, et al. Reconstruction experience with myocutaneous and osteomyocutaneous skin flaps in oncological surgery of the head and neck. *Journal of maxillofacial surgery*. 1984;12(3):107-13.
41. Navarro Vila C BA, Calderón J, Cuesta M, Soler F, López de Atalaya FJ. Use of trapezius flap in Head and Neck reconstruction. *CO Otolaryngology Head Neck Cancer*. 1999:1068-9508.
42. Baker SR, Sullivan MJ. Osteocutaneous free scapular flap for one-stage mandibular reconstruction. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1988;114(3):267-77.
43. Riediger D. Restoration of masticatory function by microsurgically revascularized iliac crest bone grafts using enosseous implants. *Plastic and reconstructive surgery*. 1988;81(6):861-77.
44. Sullivan MJ, Baker SR, Crompton R, Smith-Wheelock M. Free scapular osteocutaneous flap for mandibular reconstruction. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1989;115(11):1334-40.
45. Urken ML. Composite free flaps in oromandibular reconstruction. Review of the literature. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1991;117(7):724-32.
46. Urken ML, Buchbinder D, Weinberg H, Vickery C, Sheiner A, Biller HF. Primary placement of osseointegrated implants in microvascular mandibular reconstruction. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1989;101(1):56-73.
47. Urken ML, Weinberg H, Vickery C, Buchbinder D, Lawson W, Biller HF. Oromandibular reconstruction using microvascular composite free flaps. Report of 71 cases and a new classification scheme for bony, soft-tissue, and neurologic defects. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1991;117(7):733-44.
48. Urken M CM, Sullivan M, Biller H. Atlas of regional free flaps for head and neck reconstruction. Raven press. 1990.
49. Navarro Vila C L-AF, Coorella A, Pisano R, Lavergue G. Utilizzazione del lembo libero di retto addominale e lembo miofasciale di temporale nella

50. Navarro Vila C LdAF, Cuesta M, Verdaguer JJ, Barrios JM, Salmeron JI, Averó JJ, Martín R, Borja A, Soler F, Calderón J. Nuestra experiencia reconstructiva en cáncer avanzado de cabeza y cuello. *Rev Esp Cirug Oral Maxilofac.* 1995;17:1-17.
51. Navarro-Vila C. *Reconstructive Oral and Maxillofacial Surgery.* 2015.
52. Robbins KT, Kumar P, Regine WF, Wong FS, Weir AB, 3rd, Flick P, et al. Efficacy of targeted supradose cisplatin and concomitant radiation therapy for advanced head and neck cancer: the Memphis experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 1997;38(2):263-71.
53. Klopp CT, Alford TC, Bateman J, Berry GN, Winship T. Fractionated intra-arterial cancer; chemotherapy with methyl bis amine hydrochloride; a preliminary report. *Ann Surg.* 1950;132(4):811-32.
54. García-Yanes A N-VC. Tratamiento con Quimioterapia Intraarterial del Carcinoma Avanzado de Cabeza y Cuello. *Rev Cancer (Madrid).* 1989;3(4):191-7.
55. Howell SB, Pfeifle CL, Wung WE, Olshen RA, Lucas WE, Yon JL, et al. Intraperitoneal cisplatin with systemic thiosulfate protection. *Annals of internal medicine.* 1982;97(6):845-51.
56. Kerber CW, Wong WH, Howell SB, Hanchett K, Robbins KT. An organ-preserving selective arterial chemotherapy strategy for head and neck cancer. *AJNR American journal of neuroradiology.* 1998;19(5):935-41.
57. Robbins KT, Storniolo AM, Kerber C, Seagren S, Berson A, Howell SB. Rapid superselective high-dose cisplatin infusion for advanced head and neck malignancies. *Head & neck.* 1992;14(5):364-71.
58. Robbins KT, Storniolo AM, Kerber C, Vicario D, Seagren S, Shea M, et al. Phase I study of highly selective supradose cisplatin infusions for advanced head and neck cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 1994;12(10):2113-20.
59. Robbins KT, Vicario D, Seagren S, Weisman R, Pellitteri P, Kerber C, et al. A targeted supradose cisplatin chemoradiation protocol for advanced head and neck cancer. *American journal of surgery.* 1994;168(5):419-22.
60. Inoue K, Mukaiyama T, Mitsui I, Ogawa M. In vitro evaluation of anticancer drugs in relation to development of drug resistance in the human tumor clonogenic assay. *Cancer chemotherapy and pharmacology.* 1985;15(3):208-13.
61. Robbins KT, Wong FS, Kumar P, Hartsell WF, Vieira F, Mullins B, et al. Efficacy of targeted chemoradiation and planned selective neck dissection to control bulky nodal disease in advanced head and neck cancer. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery.* 1999;125(6):670-5.
62. Robbins KT, Kumar P, Wong FS, Hartsell WF, Flick P, Palmer R, et al. Targeted chemoradiation for advanced head and neck cancer: analysis of 213 patients. *Head & neck.* 2000;22(7):687-93.
63. Regine WF, Valentino J, Arnold SM, Haydon RC, Sloan D, Kenady D, et al. High-dose intra-arterial cisplatin boost with hyperfractionated radiation therapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2001;19(14):3333-9.
64. Regine WF, Valentino J, John W, Storey G, Sloan D, Kenady D, et al. High-dose intra-arterial cisplatin and concurrent hyperfractionated radiation therapy in



patients with locally advanced primary squamous cell carcinoma of the head and neck: report of a phase II study. *Head & neck*. 2000;22(6):543-9.

**65.** Kovacs AF, Turowski B, Ghahremani MT, Loitz M. Intraarterial chemotherapy as neoadjuvant treatment of oral cancer. *J Craniomaxillofac Surg*. 1999;27(5):302-7.

**66.** Kovacs AF, Schiemann M, Turowski B. Combined modality treatment of oral and oropharyngeal cancer including neoadjuvant intraarterial cisplatin and radical surgery followed by concurrent radiation and chemotherapy with weekly docetaxel - three year results of a pilot study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2002;30(2):112-20.

**67.** Specenier PM, Vermorken JB. Current concepts for the management of head and neck cancer: chemotherapy. *Oral oncology*. 2009;45(4-5):409-15.

**68.** NCCN Guidelines Version 2.2013: Cancer of oral cavity. Head and Neck Cancer. Very Advanced Head and Neck Cancer. 2013.

**69.** Bernier J, Domette C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;350(19):1945-52.

**70.** Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J, Group M-NC. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2009;92(1):4-14.

**71.** Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, Bourredjem A, Baey C, Bourhis J, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2011;100(1):33-40.

**72.** Taberna M, Rullan AJ, Hierro C, Navarro V, Vazquez S, Lozano A, et al. Late toxicity after radical treatment for locally advanced head and neck cancer. *Oral oncology*. 2015;51(8):795-9.

**73.** Machta M, Moughan J, Trotti A, Garden AS, Weber RS, Cooper JS, et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(21):3582-9.

**74.** Bentzen SM, Trotti A. Evaluation of early and late toxicities in chemoradiation trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(26):4096-103.

**75.** Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2003;66(3):253-62.

**76.** Buglione M, Cavagnini R, Di Rosario F, Maddalo M, Vassalli L, Grisanti S, et al. Oral toxicity management in head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiation: Xerostomia and trismus (Part 2). Literature review and consensus statement. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;102:47-54.

**77.** Buglione M, Cavagnini R, Di Rosario F, Sottocornola L, Maddalo M, Vassalli L, et al. Oral toxicity management in head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiation: Dental pathologies and osteoradionecrosis (Part 1)

literature review and consensus statement. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;97:131-42.

**78.** López de Ullibarri-Galporsoro I P-F, S. Medidas de concordancia: el índice de Kappa. *Cad Aten Primaria*. 1999;6:169-71.

**79.** Altman DG, Bland JM. Time to event (survival) data. *BMJ*. 1998;317(7156):468-9.

**80.** Bland JM, Altman DG. Survival probabilities (the Kaplan-Meier method). *BMJ*. 1998;317(7172):1572.

**81.** Gramatges Ortiz A. Aplicación y técnicas del análisis de supervivencia en las investigaciones clínicas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2002;18(2).

**82.** S P-F. Análisis de supervivencia. *Cad Aten Primaria*. 1995;2:130-5.

**83.** Marur S, Forastiere AA. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(3):386-96.

**84.** Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(1):69-76.

**85.** Marur S, Forastiere AA. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(4):489-501.

**86.** Rades D, Seidl D, Janssen S, Bajrovic A, Hakim SG, Wollenberg B, et al. Do we need 5-FU in addition to cisplatin for chemoradiation of locally advanced head-and-neck cancer? *Oral oncology*. 2016;57:40-5.

**87.** Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *The New England journal of medicine*. 1991;324(24):1685-90.

**88.** Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *The New England journal of medicine*. 2003;349(22):2091-8.

**89.** Gyawali B, Shimokata T, Honda K, Ando Y. Chemotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2016;44:10-6.

**90.** Ma J, Liu Y, Huang XL, Zhang ZY, Myers JN, Neskey DM, et al. Induction chemotherapy decreases the rate of distant metastasis in patients with head and neck squamous cell carcinoma but does not improve survival or locoregional control: a meta-analysis. *Oral oncology*. 2012;48(11):1076-84.

**91.** Howell SB. Pharmacokinetic principles of regional chemotherapy. *Contr Oncol*. 1988;29:1-8.

**92.** Eckman WW, Patlak CS, Fenstermacher JD. A critical evaluation of the principles governing the advantages of intra-arterial infusions. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1974;2(3):257-85.

**93.** Wheeler RH, Ziessman HA, Medvec BR, Juni JE, Thrall JH, Keyes JW, et al. Tumor blood flow and systemic shunting in patients receiving intraarterial chemotherapy for head and neck cancer. *Cancer Res*. 1986;46(8):4200-4.

**94.** Baker SR, Forastiere AA, Wheeler R, Medvec BR. Intra-arterial chemotherapy for head and neck cancer. An update on the totally implantable infusion pump. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1987;113(11):1183-90.

95. Baker SR, Wheeler R. Intraarterial chemotherapy for head and neck cancer, Part 2: Clinical experience. *Head & neck surgery*. 1984;6(3):751-60.
96. Korogi Y, Hirai T, Nishimura R, Hamatake S, Sakamoto Y, Murakami R, et al. Superselective intraarterial infusion of cisplatin for squamous cell carcinoma of the mouth: preliminary clinical experience. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;165(5):1269-72.
97. Shimizu T, Sakakura Y, Hattori T, Yamaguchi N, Kubo M, Sakakura K. Superselective intraarterial chemotherapy in combination with irradiation: preliminary report. *Am J Otolaryngol*. 1990;11(2):131-6.
98. Ikushima I, Korogi Y, Ishii A, Hirai T, Yamura M, Nishimura R, et al. Superselective intra-arterial infusion chemotherapy for stage III/IV squamous cell carcinomas of the oral cavity: midterm results. *Eur J Radiol*. 2008;66(1):7-12.
99. Robbins KT, Homma A. Intra-arterial chemotherapy for head and neck cancer: experiences from three continents. *Surgical oncology clinics of North America*. 2008;17(4):919-33, xi.
100. Robbins KT, Kumar P, Harris J, McCulloch T, Cmelak A, Sofferman R, et al. Supradose intra-arterial cisplatin and concurrent radiation therapy for the treatment of stage IV head and neck squamous cell carcinoma is feasible and efficacious in a multi-institutional setting: results of Radiation Therapy Oncology Group Trial 9615. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(7):1447-54.
101. Samant S, Kumar P, Wan J, Hanchett C, Vieira F, Murry T, et al. Concomitant radiation therapy and targeted cisplatin chemotherapy for the treatment of advanced pyriform sinus carcinoma: disease control and preservation of organ function. *Head & neck*. 1999;21(7):595-601.
102. Wilson WR, Siegel RS, Harisiadis LA, Davis DO, Nguyen HH, Bank WO. High-dose intra-arterial cisplatin therapy followed by radiation therapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2001;127(7):809-12.
103. Spring PM, Valentino J, Arnold SM, Sloan D, Kenady D, Kudrimoti M, et al. Long-term results of hyperfractionated radiation and high-dose intraarterial cisplatin for unresectable oropharyngeal carcinoma. *Cancer*. 2005;104(8):1765-71.
104. Foote RL, Kasperbauer JL, Okuno SH, Nichols DA, Olsen KD, Brown PD, et al. A pilot study of high-dose intraarterial cisplatin chemotherapy with concomitant accelerated radiotherapy for patients with previously untreated T4 and selected patients with T3N0-N3M0 squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Cancer*. 2005;103(3):559-68.
105. Rabbani A, Hinerman RW, Schmalfuss IM, Amdur RJ, Morris CG, Peters KR, et al. Radiotherapy and concomitant intraarterial cisplatin (RADPLAT) for advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *Am J Clin Oncol*. 2007;30(3):283-6.
106. Sato Y, Morita M, Takahashi HO, Watanabe N, Kirikae I. Combined surgery, radiotherapy, and regional chemotherapy in carcinoma of the paranasal sinuses. *Cancer*. 1970;25(3):571-9.
107. Nibu K, Sugawara M, Asai M, Ichimura K, Mochiki M, Terahara A, et al. Results of multimodality therapy for squamous cell carcinoma of maxillary sinus. *Cancer*. 2002;94(5):1476-82.

- 108.** Nishino H, Miyata M, Morita M, Ishikawa K, Kanazawa T, Ichimura K. Combined therapy with conservative surgery, radiotherapy, and regional chemotherapy for maxillary sinus carcinoma. *Cancer*. 2000;89(9):1925-32.
- 109.** Imai S, Kajihara Y, Munemori O, Kamei T, Mori T, Handa T, et al. Superselective cisplatin (CDDP)-carboplatin (CBDCA) combined infusion for head and neck cancers. *Eur J Radiol*. 1995;21(2):94-9.
- 110.** Yokoyama J, Shiga K, Saijo S, Matumoto K, Ogawa Y. [Superselective intra-arterial infusion chemotherapy of high-dose cisplatin for advanced paranasal sinus carcinomas]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1999;26(7):967-73.
- 111.** Homma A, Furuta Y, Suzuki F, Oridate N, Hatakeyama H, Nagahashi T, et al. Rapid superselective high-dose cisplatin infusion with concomitant radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Head & neck*. 2005;27(1):65-71.
- 112.** Balm AJ, Rasch CR, Schornagel JH, Hilgers FJ, Keus RB, Schultze-Kool L, et al. High-dose superselective intra-arterial cisplatin and concomitant radiation (RADPLAT) for advanced head and neck cancer. *Head & neck*. 2004;26(6):485-93.
- 113.** Kovacs AF. Response to intraarterial induction chemotherapy: a prognostic parameter in oral and oropharyngeal cancer. *Head & neck*. 2006;28(8):678-88.
- 114.** Kovacs AF, Turowski B. Chemoembolization of oral and oropharyngeal cancer using a high-dose cisplatin crystal suspension and degradable starch microspheres. *Oral oncology*. 2002;38(1):87-95.
- 115.** Seidl D, Janssen S, Strojan P, Bajrovic A, Schild SE, Rades D. Prognostic Factors After Definitive Radio(Chemo)Therapy of Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Anticancer Res*. 2016;36(5):2523-6.
- 116.** Doweck I, Robbins KT, Samant S, Vieira F. Intra-arterial chemoradiation for T3-4 oral cavity cancer: treatment outcomes in comparison to oropharyngeal and hypopharyngeal carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2008;6:2.
- 117.** Samant S, Robbins KT, Kumar P, Ma JZ, Vieira F, Hanchett C. Bone or cartilage invasion by advanced head and neck cancer: intra-arterial supradose cisplatin chemotherapy and concomitant radiotherapy for organ preservation. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2001;127(12):1451-6.
- 118.** van den Broek GB, Rasch CR, Pameijer FA, Peter E, van den Brekel MW, Tan IB, et al. Pretreatment probability model for predicting outcome after intraarterial chemoradiation for advanced head and neck carcinoma. *Cancer*. 2004;101(8):1809-17.
- 119.** Weisman RA, Christen RD, Jones VE, Kerber CW, Seagren SL, Orloff LA, et al. Observations on control of N2 and N3 neck disease in squamous cell carcinoma of the head and neck by intra-arterial chemoradiation. *The Laryngoscope*. 1998;108(6):800-5.
- 120.** Johnson JT, Myers EN, Bedetti CD, Barnes EL, Schramm VL, Jr., Thearle PB. Cervical lymph node metastases. Incidence and implications of extracapsular carcinoma. *Arch Otolaryngol*. 1985;111(8):534-7.
- 121.** Snyderman NL, Johnson JT, Schramm VL, Jr., Myers EN, Bedetti CD, Thearle P. Extracapsular spread of carcinoma in cervical lymph nodes. Impact upon survival in patients with carcinoma of the supraglottic larynx. *Cancer*. 1985;56(7):1597-9.
- 122.** Doweck I, Robbins KT, Vieira F. Analysis of risk factors predictive of distant failure after targeted chemoradiation for advanced head and neck cancer. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2001;127(11):1315-8.

- 123.** Leon X, Quer M, Orus C, del Prado Venegas M, Lopez M. Distant metastases in head and neck cancer patients who achieved loco-regional control. *Head & neck.* 2000;22(7):680-6.
- 124.** Ebrahimi A, Gil Z, Amit M, Yen TC, Liao CT, Chaturvedi P, et al. The prognosis of N2b and N2c lymph node disease in oral squamous cell carcinoma is determined by the number of metastatic lymph nodes rather than laterality: evidence to support a revision of the American Joint Committee on Cancer staging system. *Cancer.* 2014;120(13):1968-74.
- 125.** Haksever M, Inancli HM, Tuncel U, Kurkcuoglu SS, Uyar M, Genc O, et al. The effects of tumor size, degree of differentiation, and depth of invasion on the risk of neck node metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Ear Nose Throat J.* 2012;91(3):130-5.
- 126.** Bosetti C, Scelo G, Chuang SC, Tonita JM, Tamaro S, Jonasson JG, et al. High constant incidence rates of second primary cancers of the head and neck: a pooled analysis of 13 cancer registries. *International journal of cancer.* 2011;129(1):173-9.
- 127.** Chuang SC, Scelo G, Tonita JM, Tamaro S, Jonasson JG, Kliever EV, et al. Risk of second primary cancer among patients with head and neck cancers: A pooled analysis of 13 cancer registries. *International journal of cancer.* 2008;123(10):2390-6.
- 128.** Jegu J, Binder-Foucard F, Borel C, Velten M. Trends over three decades of the risk of second primary cancer among patients with head and neck cancer. *Oral oncology.* 2013;49(1):9-14.
- 129.** Morris LG, Sikora AG, Hayes RB, Patel SG, Ganly I. Anatomic sites at elevated risk of second primary cancer after an index head and neck cancer. *Cancer Causes Control.* 2011;22(5):671-9.
- 130.** Griffioen GH, Louie AV, de Bree R, Smit EF, Paul MA, Slotman BJ, et al. Second primary lung cancers following a diagnosis of primary head and neck cancer. *Lung Cancer.* 2015;88(1):94-9.
- 131.** Newman LA, Robbins KT, Logemann JA, Rademaker AW, Lazarus CL, Hamner A, et al. Swallowing and speech ability after treatment for head and neck cancer with targeted intraarterial versus intravenous chemoradiation. *Head & neck.* 2002;24(1):68-77.
- 132.** Rathod S, Livergant J, Klein J, Witterick I, Ringash J. A systematic review of quality of life in head and neck cancer treated with surgery with or without adjuvant treatment. *Oral oncology.* 2015;51(10):888-900.
- 133.** Calman KC. Quality of life in cancer patients--an hypothesis. *J Med Ethics.* 1984;10(3):124-7.
- 134.** Ackerstaff AH, Balm AJ, Rasch CR, de Boer JP, Wiggendaad R, Rietveld DH, et al. First-year quality of life assessment of an intra-arterial (RADPLAT) versus intravenous chemoradiation phase III trial. *Head & neck.* 2009;31(1):77-84.
- 135.** Ackerstaff AH, Rasch CR, Balm AJ, de Boer JP, Wiggendaad R, Rietveld DH, et al. Five-year quality of life results of the randomized clinical phase III (RADPLAT) trial, comparing concomitant intra-arterial versus intravenous chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *Head & neck.* 2012;34(7):974-80.
- 136.** Ackerstaff AH, Tan IB, Rasch CR, Balm AJ, Keus RB, Schornagel JH, et al. Quality-of-life assessment after supradose selective intra-arterial cisplatin and concomitant radiation (RADPLAT) for inoperable stage IV head and neck

squamous cell carcinoma. Archives of otolaryngology--head & neck surgery. 2002;128(10):1185-90.

**137.** van der Molen L, van Rossum MA, Burkhead LM, Smeele LE, Hilgers FJ. Functional outcomes and rehabilitation strategies in patients treated with chemoradiotherapy for advanced head and neck cancer: a systematic review. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2009;266(6):889-900.

**138.** Ohba S, Yokoyama J, Kojima M, Fujimaki M, Anzai T, Komatsu H, et al. Significant preservation of swallowing function in chemoradiotherapy for advanced head and neck cancer by prophylactic swallowing exercise. Head & neck. 2016;38(4):517-21.

**139.** Tobias JS, Monson K, Gupta N, Macdougall H, Glaholm J, Hutchison I, et al. Chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer: 10-year follow-up of the UK Head and Neck (UKHAN1) trial. Lancet Oncol. 2010;11(1):66-74.

**140.** Heukelom J, Lopez-Yurda M, Balm AJ, Wijers OB, Buter J, Gregor T, et al. Late follow-up of the randomized radiation and concomitant high-dose intra-arterial or intravenous cisplatin (RADPLAT) trial for advanced head and neck cancer. Head & neck. 2016;38 Suppl 1:E488-93.

**141.** Hoebbers FJ, Heemsbergen W, Balm AJ, van Zanten M, Schornagel JH, Rasch CR. Concurrent chemoradiation with daily low dose cisplatin for advanced stage head and neck carcinoma. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2007;85(1):42-7.

**142.** Low GM, Thylur DS, V NY, Sinha UK. The effect of human papillomavirus on DNA repair in head and neck squamous cell carcinoma. Oral oncology. 2016;61:27-30.

**143.** Baschnagel AM, Williams L, Hanna A, Chen PY, Krauss DJ, Pruetz BL, et al. c-Met expression is a marker of poor prognosis in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma treated with chemoradiation. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2014;88(3):701-7.

**144.** Spreafico A, Huang SH, Xu W, Granata R, Liu CS, Waldron JN, et al. Impact of cisplatin dose intensity on human papillomavirus-related and -unrelated locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. Eur J Cancer. 2016;67:174-82.

**145.** Rao K, Kalapurakal S, Chalasani P, Robinson K, Malone J, Clausen C, et al. A phase II study of intra-arterial cisplatin with concurrent radiation and erlotinib for locally advanced head and neck cancer. Cancer chemotherapy and pharmacology. 2013;72(3):545-52.

**146.** Rasch CR, Hauptmann M, Schornagel J, Wijers O, Buter J, Gregor T, et al. Intra-arterial versus intravenous chemoradiation for advanced head and neck cancer: Results of a randomized phase 3 trial. Cancer. 2010;116(9):2159-65.

**147.** Robbins KT, Howell SB, Williams JS. Intra-arterial chemotherapy for head and neck cancer: is there a verdict? Cancer. 2010;116(9):2068-70.

**148.** Homma A, Onimaru R, Matsuura K, Robbins KT, Fujii M. Intra-arterial chemoradiotherapy for head and neck cancer. Jpn J Clin Oncol. 2016;46(1):4-12.



**ANEXOS**

---



## **ANEXO 1**

Como consecuencia de los resultados de esta tesis doctoral, establecemos un protocolo de tratamiento.

### **PROTOCOLO DE TRATAMIENTO**

Tras finalizar el estudio diagnóstico del paciente y constatar su inoperabilidad, se le explica al paciente la posibilidad de realizar un tratamiento convencional mediante quimioterapia intravenosa o el tratamiento propuesto en nuestro protocolo de forma clara y concisa para que pueda decidir con toda la información necesaria. Puede ser incluido en este protocolo cualquier paciente con un tumor de cabeza y cuello inoperable siempre que cumpla los criterios de inclusión que se especifican a continuación:

- Pacientes portadores de un carcinoma en estadio avanzado (III-IV) de cabeza y cuello, no tratado previamente.
- No existencia de metástasis a distancia.
- Función renal adecuada, con aclaramiento de creatinina superior a 50 ml/min.
- Adecuada función hematológica, con fórmula hemática dentro de los límites de la normalidad.
- Estado general aceptable (Karnofsky Status igual o superior a 60).
- Paciente mayor de edad, con buen estado psicológico que le permita comprender el tratamiento y firmar un consentimiento informado.
- No haber padecido ningún otro proceso oncológico, en cualquier otra localización en los últimos 5 años, excepto carcinomas basocelulares cutáneos.

Los ciclos de quimioterapia son tres y se realizan los días 1, 8 y 15 del tratamiento. En casos excepcionales, se puede dar un cuarto ciclo de quimioterapia.

- El día previo a la administración, el paciente ingresa en planta y se realiza un hemograma y una bioquímica con iones y magnesio para confirmar que la función hematológica y renal es adecuada para poder administrar el tratamiento. A partir de las 12 de la noche, el paciente permanece en ayunas.
- Desde las 21 horas del día previo al ciclo de la quimioterapia intraarterial hasta las 9 horas del mismo día del ciclo, se administra suero glucosado al 5% alternando con suero fisiológico al 0.9% 3000 cc en 12 horas. Se administra en cada 500 cc de suero, 5 mEq de cloruro potásico (ClK). Se administra además 1 ampolla de 2 g de sulfato magnésico en el primer suero y un antiemético (Granisetron) 1 ampolla en el último suero.
- El neurorradiólogo intervencionista y el oncólogo mediante una angiografía transfemoral bajo anestesia general localizan la arteria nutricia del tumor y realizan la infusión de Cisplatino a una dosis de 150 mg por metro cuadrado, disuelto en 400 ml de suero fisiológico al 0.9%, que se administra en un espacio corto de tiempo de entre 3 y 5 minutos.
- Simultáneamente por vía intravenosa, el paciente recibe Tiosulfato sódico a dosis de 9 g por metro cuadrado disuelto en 300 ml de agua bidestilada durante 20 minutos, seguido de 12g/m<sup>2</sup> en infusión continua durante 6 horas tras la finalización de la administración de quimioterapia intraarterial.
- Tras el tratamiento, se administran 250 ml de manitol al 20% intravenoso.
- El paciente debe permanecer inmovilizado en cama durante las siguientes 24

horas a la administración.

- Es preciso realizar un control de diuresis cada 1-2 horas para vigilar la función renal.

Todos los pacientes comienzan el tratamiento radioterápico el día 1, simultáneamente con el primer ciclo de quimioterapia. Se realiza radioterapia hiperfraccionada, administrando 1.2 Gy en cada sesión, dos veces al día, separando ambas administraciones por 6 horas. Se realiza 5 días a la semana durante 5 semanas, para administrar una dosis total de 60 Gy sobre el tumor primario y la enfermedad cervical. Se realiza la protección necesaria para que la dosis máxima que reciba la médula cervical sea 40 Gy. Al comienzo de la 6ª semana, el campo de irradiación se reduce a la enfermedad primitiva, hasta administrar en esa zona un total de 75 Gy.

Tres meses después de finalizar la radioterapia, se realiza un PET-TAC a todos los pacientes y aquellos que no han obtenido una remisión completa y existe evidencia de permanencia tumoral a nivel local y/o regional, serían intervenidos. Se llevaría a cabo una cirugía de rescate local y/o regional, dependiendo de la localización de la persistencia tumoral.

## ANEXO 2

**Tabla 1.** Variables y su descripción.

Nombre de la variable	Descripción de la variable
Primario o recaída/recidiva	Si el tumor que tratamos es primario o recidiva (todos son primarios en este caso).
Localización primaria	Origen del tumor primario
Extensión	Si se extiende fuera del lugar primario, a esófago, a cavum, etc.
Localización global (definitiva)	Límites del tumor
Localización primaria radiológica	Igual que lo anterior pero en este caso utilizando las pruebas de imagen (TC, RNM)
Extensión radiológica	Extensión del tumor utilizando las pruebas de imagen
Histología (Anatomía Patológica)	Anatomía patológica definitiva del tumor, obtenido por biopsia
Grado	Grado de diferenciación de las células del tumor: 0-3, siendo 0 bien diferenciado y 3 indiferenciado
Método diagnóstico	Prueba con la que se ha hecho el diagnóstico: TC, RNM, PET
T clínico	TNM según la exploración clínica
N clínico	TNM según la exploración clínica
T radiológico	TNM según las pruebas de imagen
N radiológico	TNM según las pruebas de imagen
T definitiva	TNM definitivo
N definitivo	TNM definitivo
Estadio	Estadio tumoral al diagnóstico
Tamaño	Tamaño en volumen (cc=ml)
Tamaño tumor (más/menos 30)	Se toman 30 ml como límite en el volumen tumoral
Lateralidad	Si afecta a un lado de cavidad/cuello o a ambos: unilateral vs bilateral
Fecha estadiaje (diagnóstico)	Fecha en la que se realiza el diagnóstico
Operable	Todos son inoperables, salvo un T4a quirúrgico que no se planteó la cirugía por el estado general del paciente
Fecha Inicio Radioterapia	Inicio del tratamiento con RT
Fecha Fin Radioterapia	Fin de la radioterapia
Quimioterapia	Vía de administración de la quimioterapia (todos son intraarterial en la muestra, pero podría haber alguna excepción que de momento no ha habido)
Método evaluación	Prueba usada para el diagnóstico. Generalmente TC y RNM, sólo un caso de PET
Respuesta	Cómo responde el tumor al tratamiento: respuesta completa, parcial, sin cambios o progresión
Resto local	Si queda resto tumoral en el lugar del tumor primario
Resto ganglionar	Si queda resto tumoral en los ganglios de las cadenas cervicales
Cirugía de rescate	Si necesita cirugía de rescate, si esta es posible o no, y si es posible, si el paciente acepta
Tipo cirugía	La cirugía debe intentar ir a los márgenes previos, por lo que las opciones serán: <ul style="list-style-type: none"> <li>- en caso de persistencia local: resección (mandibulectomía/hemimandibulectomía) +/- vaciamiento cervical)</li> <li>- en caso de persistencia regional cervical: vaciamiento cervical</li> </ul>
Respuesta con la cirugía	Una vez operado, se valora el resultado de la anatomía patológica y en función de eso, puede no existir resto tumoral (respuesta completa) o que se encuentre resto local, cervical o cualquiera de las combinaciones entre sí
Persistencia loco-regional	Si el tumor está controlado o no locorregionalmente

Nombre de la variable	Descripción de la variable
Recaída	Si existe o no recaída durante el tratamiento
Lugar recaída	Dónde es la recaída: a nivel del tumor primario o en el cuello o metástasis o cualquier combinación
Fecha recaída	Fecha del diagnóstico de la recaída
Posible rescate	Si es posible o no tratar la recaída
Rescate 1	Tratamiento: puede ser cirugía, quimioterapia, tratamiento paliativo. Depende de cada paciente.
Lugar recaída 2	Similar a lo anterior, en el caso de que se produzca una nueva recaída
Recaída 2	Igual en caso de 2ª recaída
Rescate 2	Igual en caso de 2ª recaída
Evaluación rescate	Solo hay uno y la evaluación se hace clínicamente, no con imagen
Segunda neoplasia	Si aparece un segundo tumor, ya sean otras localizaciones en cavidad oral o laringe, pulmón, vejiga, etc. (factores de riesgo similares: tabaquismo, alcoholismo)
Segundo primario	Fecha del diagnóstico del segundo tumor
Muerte causa específica	Aquí distinguimos los pacientes que han muerto por el tumor primario
Comparar global con específica (comparar causa)	Compara los fallecidos por nuestro tumor y los fallecidos por otra causa global
Causa muerte o fin	Causa de fallecimiento: el tumor, segundas neoplasias, otras causas o continúan vivos
Otras	Se especifica la causa de la muerte individualizada (el tipo de segundo primario, si ha sido un ACV, una bronconeumonía, etc.)
Muerte loco-regionalmente controlado	Si han fallecido con el tumor primario descontrolado o en remisión (o no han fallecido)
Muerte metástasis con cuello controlado	Lo mismo respecto a las metástasis
Muerte otras causas	Lo mismo respecto a fallecimiento por otras causas
Mucositis	Efectos secundarios del tratamiento (0 es que no hay mucositis, 4 que es grave).
Faringitis	Efectos secundarios del tratamiento
Laringitis	Efectos secundarios del tratamiento
Dermatitis	Efectos secundarios del tratamiento
Leucopenia	Efectos secundarios del tratamiento
Neutropenia	Efectos secundarios del tratamiento
Trombopenia	Efectos secundarios del tratamiento
Anemia (hemoglobina)	Efectos secundarios del tratamiento
Sonda Nasogástrica	Si ha necesitado llevar sonda de alimentación por disfagia
Interrupción tratamiento	Si ha requerido interrupción del tratamiento
Tipo interrupción	Causa de la interrupción
Xerostomía	Efecto secundario (de la RT): sequedad (0 no, 4 grado máximo)
Radio-necrosis	Efecto secundario: necrosis del hueso mandibular o maxilar por la RT
Comentarios	Se especifican algunas patologías o efectos secundarios concretos o incluso causas de muerte sin catalogar
Última revisión	Fecha en la que hemos revisado al paciente por última vez
Seguimiento	Meses de seguimiento
Duración Respuesta	Cuántos meses ha durado la respuesta del tratamiento
Tiempo de seguimiento (TS)	El tiempo en meses que se ha seguido al paciente
Progression free survival (PFS)	Tiempo desde la respuesta completa hasta la primera recaída
Supervivencia libre de enfermedad	El tiempo en meses que viven en remisión completa
PFS hasta segunda recaída	Tiempo desde la respuesta completa tras la 1ª recaída hasta a segunda recaída ok
¿Progr?	Comentarios sobre la causa del <i>exitus</i>

